

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CAMUS

Ancien Externe des Hôpitaux

Lauréat de l'Assistance Publique (Prix d'Otologie, 1925)

Né à Paris, le 27 Avril 1897

Le Traitement de
L'Otite Externe Furonculeuse

et de

Quelques autres Staphylococcies en Oto-rhinologie
par le Bactériophage

(Travail du Service de M. le Professeur Agrégé LEMAITRE)

PRÉSIDENT : M. le Professeur BEZANÇON

Éditions de *La Semaine Dentaire*

PARIS, 12, Rue de Hanovre (2°)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Traitement de
L'OTITE EXTERNE FURONCULEUSE
et de
Quelques autres Staphylococcies en Oto-rhinologie
PAR LE BACTÉRIOPHAGE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CAMUS

Ancien Externe des Hôpitaux

Lauréat de l'Assistance Publique (Prix d'Otologie, 1925)

Né à Paris, le 27 Avril 1897

Le Traitement de

L'Otite Externe Furonculeuse

et de

Quelques autres Staphylococcies en Oto-rhinologie
par le Bactériophage

(Travail du Service de M. le Professeur Agrégé LEMAITRE)

PRÉSIDENT : M. le Professeur BEZANÇON

Éditions de *La Semaine Dentaire*

PARIS, 12, Rue de Hanovre (2^e)



LEIDEN IN DE BIBLIOTHEEK (N°)

Le Doyen : M. ROGER.

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale	NICOLAS.
Physiologie	CUNÉO.
Physique médicale	ROGER.
Chimie organique et chimie générale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	N.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SICARD.
Anatomie pathologique	LECÈNE.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	PRENANT.
Thérapeutique	N.
Hygiène	CARNOT.
Médecine légale.....	Léon BERNARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MÉNÉTRIER.
Clinique médicale.....	N.
	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIER.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) ..	Chimie biologique.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL ...	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
ROUVIÈRE	Anatomie.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
VELTER	Ophthalmologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice

pour le service des examens

M. GOUGEROT... Pathologie médicale.		M. GUÉNIOT..... Obstétrique.
M. RETTERER.... Histologie.		

IV. — Agrégés chargés du cours de Clinique à titre permanent

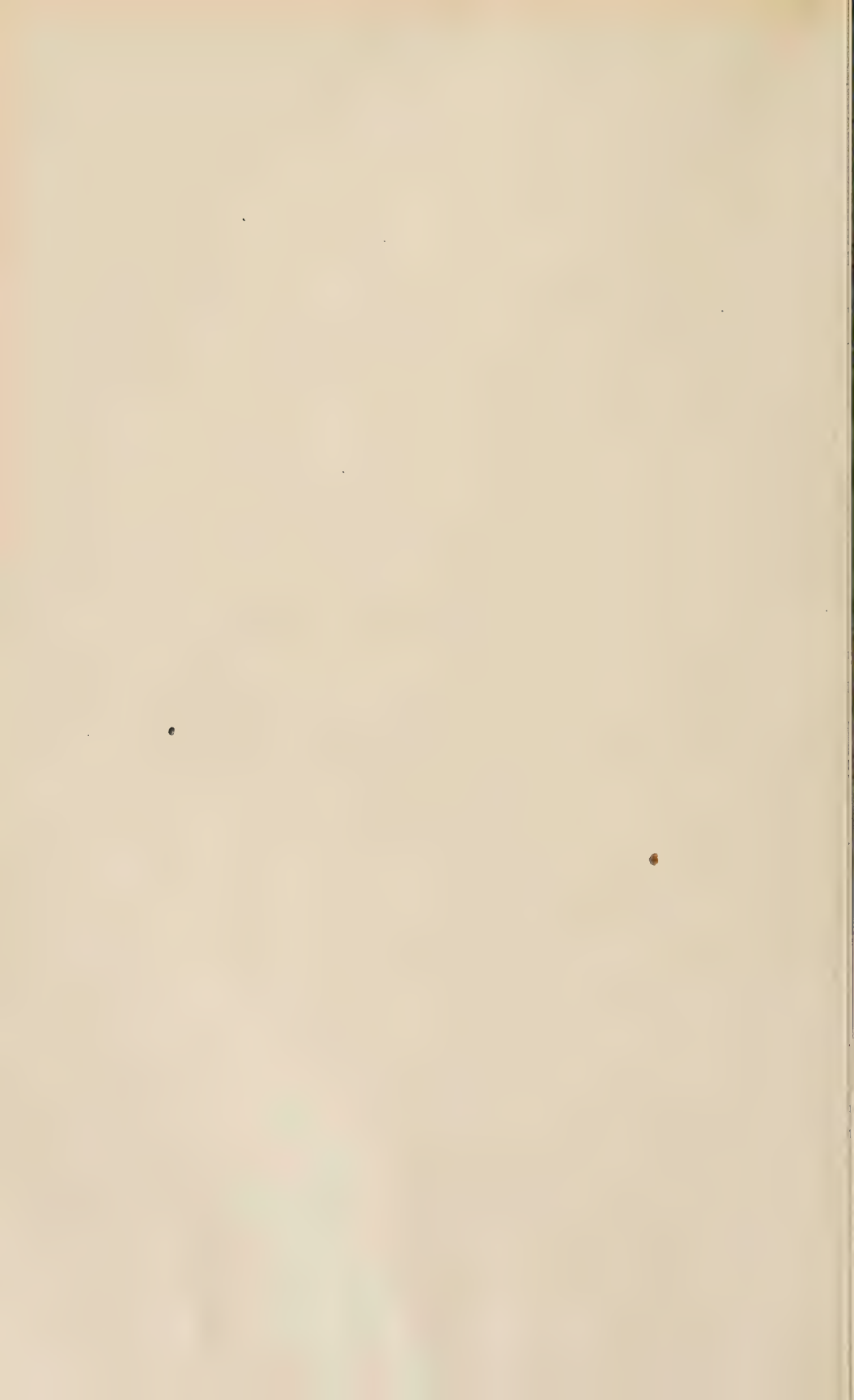
MM.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
LATONEL-LAVASTINE..... Clinique médicale.
LEREBoullet. Clinique médicale in-
fantile.

MM.
LÉRI..... Clinique médicale.
LÉPER..... Clinique médicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
RATHERY Clinique médicale.
SCHWARTZ..... Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE. agrégé.....	) Chargé du Cours de Chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail. les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que toutes les opinions émanées dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

Le Professeur Agrégé Jean CAMUS

Médecin de la Charité

Membre de l'Académie de Médecine

A MON PÈRE

Le Docteur Lucien CAMUS

Membre de l'Académie de Médecine

A MON ONCLE

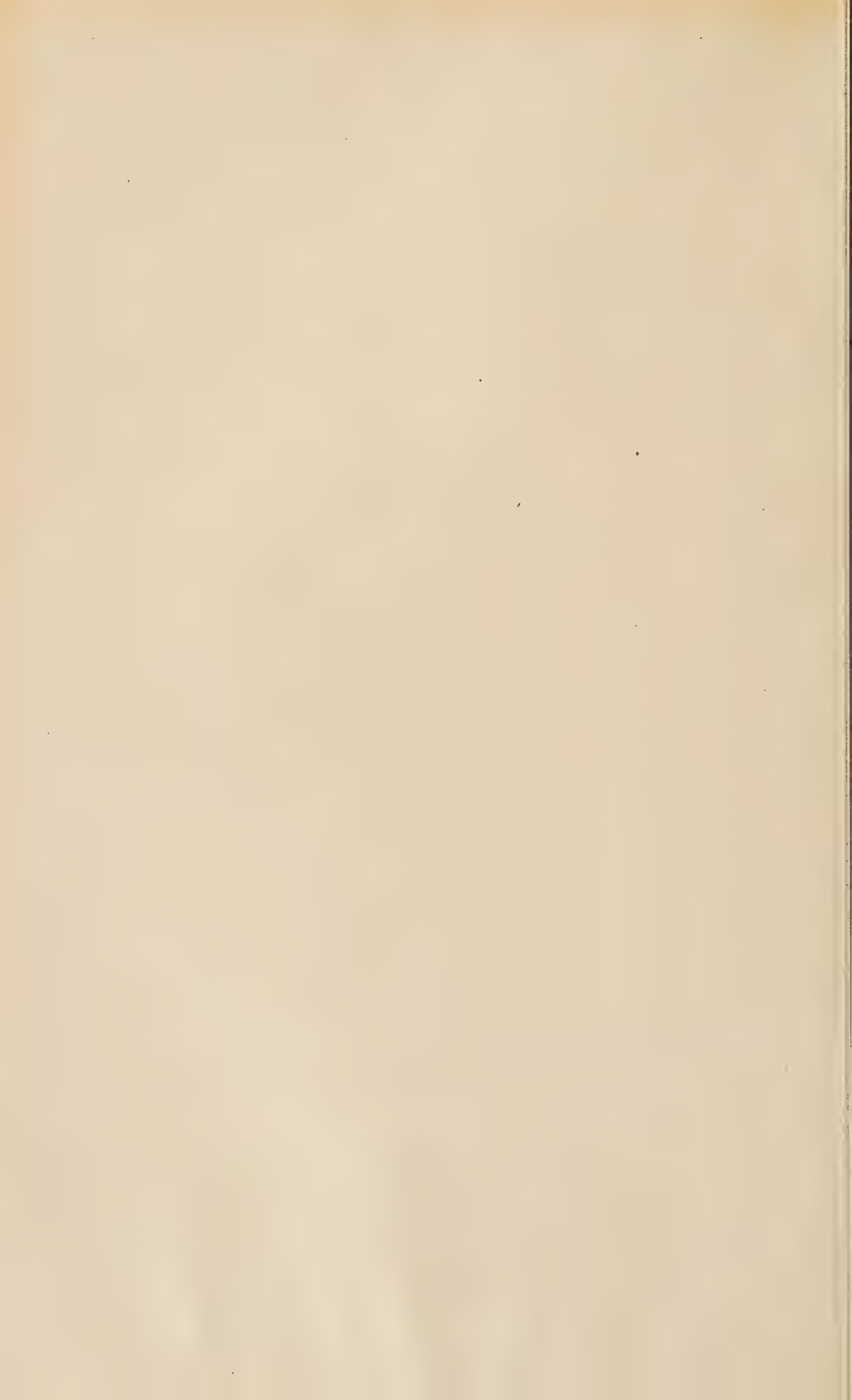
Le Docteur Paul CAMUS

Médecin-Adjoint de la Salpêtrière

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale de la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse et que nous ne saurions trop
remercier pour son enseignement,
tant à l'Hôpital qu'à la Faculté.

A Monsieur le Docteur Fernand LEMAITRE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre très respectueux attachement et de nos sentiments de reconnaissance, pour la grande bienveillance et l'affection qu'il nous a toujours portées.

A Monsieur le Docteur HALPHEN

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux
Chef de la consultation d'oto-rhino-laryngologie
de l'Hôpital Bretonneau
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur A. AUBIN

Assistant de Laryngologie de l'Hôpital Saint-Louis

En témoignage de la sympathie et de l'intérêt qu'il nous a toujours manifestés.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Monsieur le Professeur Agrégé DESMAREST.

Monsieur le Docteur PARMENTIER.

Monsieur le Professeur Agrégé OCKINZIC.

Monsieur le Professeur BEZANÇON.

Monsieur le Professeur CARNOT.

Monsieur le Professeur Agrégé LEMAITRE.

Monsieur le Docteur HALPHEN.

A Monsieur le Docteur Paul HAUDUROY

Chef du Laboratoire de Bactériologie de la Faculté de Médecine

A Messieurs les Docteurs :

A. AUBIN, E. APARD, E. BAUDOUIN, L. CHOUQUET,
R. GIRAudeau, M. LEVY-BRUHL, R. RAOUL,
C. RUPPE, L. SURREL.



INTRODUCTION

Il y a déjà huit ans que d'Herelle annonçait pour la première fois la découverte du bactériophage. Il s'agissait d'un principe nouveau extrait des selles d'un convalescent de dysenterie bacillaire et qui possédait la propriété de dissoudre les cultures de bacilles de Shiga. D'Herelle considérait ce principe comme un virus filtrant et vivant.

Bientôt fut mis en évidence l'existence de bactériophages actifs contre d'autres microbes et en particulier le staphylocoque.

Si le phénomène de la lyse microbienne décrit par d'Herelle est indiscutable et a pu être répété d'innombrables fois, il n'en soulevait pas moins d'innombrables controverses quant à la nature du bactériophage. En effet, l'existence du bactériophage en temps qu'être vivant devait modifier ou tout au moins accroître les notions habituellement admises sur l'immunité et sur la guérison des maladies infectieuses.

Quoi qu'il en soit, la découverte de d'Herelle ne devait pas rester dans le seul domaine de la bactériologie, elle devait rechercher les applications thérapeutiques.

C'est notre faible contribution personnelle que nous apportons dans cette étude, en ayant cherché à appliquer le bactériophage en oto-rhino-laryngologie.

Mais avant d'aborder notre sujet, nous tenons à remercier M. le Professeur agrégé Lemaitre qui nous a conseillé l'emploi de cette thérapeutique auprès des malades de la consultation de l'Hôpital Saint-Louis. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour son précieux enseignement et pour toute la sollicitude qu'il a eue pendant près de trois ans à notre égard.

Nous remercions également notre ami, le docteur Paul Hauduroy, chef du Laboratoire de Bactériologie de la Faculté, qui nous a constamment aidé de ses conseils et nous

a procuré les souches de bactériophage nécessaires à nos traitements.

Cette étude est divisée en deux parties :

Dans une première partie, surtout bactériologique, nous étudierons le bactériophage et particulièrement le bactériophage anti-staphylococcique. Nous exposerons le phénomène de d'Herelle, les propriétés du bactériophage, son mode d'action, sa nature, son rôle dans l'immunité, ses applications thérapeutiques et enfin sa préparation pour la thérapeutique.

Dans la deuxième partie nous envisagerons le bactériophage dans ses applications possibles en oto-rhino-laryngologie, puis nous décrirons la conduite générale du traitement par le bactériophage dans l'otite externe furonculaire ; nous rapporterons ensuite un certain nombre d'observations et après avoir exposé et discuté les résultats obtenus nous donnerons les conclusions qui nous semblent découler de nos recherches.

PREMIÈRE PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE

LE PHÉNOMÈNE DE D'HERELLE ET LE BACTÉRIOPHAGE

I. — L'ASPECT GÉNÉRAL DU PHÉNOMÈNE

C'est pour la première fois en Septembre 1917, à la suite d'expériences sur la dysenterie bacillaire que d'Herelle attira l'attention sur un phénomène nouveau qui, par la suite, devait prendre son nom. Il donnait à l'agent causal de ce phénomène, le nom de *principe bactériophage* et le considérait comme un microbe invisible, antagoniste des bacilles dysentériques.

Le phénomène de d'Herelle n'est pas resté cantonné à la dysenterie bacillaire, il a dépassé le cadre de cette infection et on a pu le répéter pour les infections typhiques, paratyphiques, colibacillaires, staphylococciques, etc... Il semble que l'on soit là en présence d'un phénomène d'ordre général. Il nous paraît logique cependant de prendre comme type de description de ce phénomène, l'expérience fondamentale de d'Herelle dans la dysenterie bacillaire.

Journellement d'Herelle prélevait une dizaine de gouttes des déjections d'un sujet atteint de dysenterie à bacille de Shiga. Ce prélèvement était introduit dans un tube de bouillon et mis pendant la nuit à l'étuve. Le lendemain, l'émulsion était filtrée sur une bougie de Chamberland. Une dizaine de gouttes de ce filtrat étaient à nouveau prélevées et introduites dans un nouveau tube déjàensemencé avec du bacille de Shiga. Ce tube était placé à son tour à l'étuve. Et voici ce que dit d'Herelle : « Tant que dura la maladie, tous les tubes préparés chaque jour de la même manière donnèrent une culture normale de bacilles dysentériques.

« Un jour, le tube préparé la veille resta stérile : renseignements pris, le malade présentait une amélioration notable, rapidement suivie d'une franche convalescence.

« Au bouillon ensemencé et additionné de filtrat, resté en apparence stérile, j'ajoutai une émulsion de bacilles de Shiga provenant d'une culture jeune sur gélose, de manière à obtenir un louche franc. Le tube fut placé à l'étuve : après une douzaine d'heures il était limpide.

« Les déjections ayant servi à préparer le filtrat contenaient donc un principe qui dissolvait le bacille dysentérique. »

En continuant indéfiniment l'expérience en série, en introduisant une goutte de la culture précédemment lysée dans une nouvelle culture de bacilles de Shiga, on constatait que la lyse s'obtenait de plus en plus rapidement. Tel était donc le phénomène nouveau qu'observait d'Herelle.

De sa première expérience et d'autres expériences nombreuses qu'il entreprit pendant plusieurs années, d'Herelle conclut que le principe lytique qu'il avait découvert était un ultra-microbe invisible et filtrant qui se développait aux dépens des bactéries jeunes et vivantes en les lysant et lui donna le nom de *Bactériophage*.

Celui-ci est un principe invisible et filtrant.

Il se développe aux dépens des cultures microbiennes jeunes et vivantes.

Il transmet indéfiniment son action lytique en série.

Il apparaît chez l'individu au moment de la convalescence peu de temps avant la guérison.

Le phénomène de d'Herelle peut s'observer soit en milieu solide, soit en milieu liquide et il se présente d'une manière identique pour le staphylocoque que pour le bacille de Shiga.

a) Le phénomène en milieu solide

Si on ensemence sur un tube de gélose un mélange d'une culture jeune en bouillon de staphylocoques par exemple et d'un bactériophage anti-staphylococcique très actif, on constate au bout de vingt-quatre heures d'étuve que rien n'a poussé sur le tube, alors que sur un tube témoin ensemencé dans les mêmes conditions avec uniquement la culture de staphylocoques, on constate que ces derniers ont donné lieu à de nombreuses colonies.

S'il s'agit d'un bactériophage moyennement actif, on

constate que la culture a mal poussé et qu'elle présente des « *plages claires* » plus ou moins confluentes, suivant l'activité du bactériophage. Il s'agit là de colonies isolées de bactériophages qui se sont développées aux dépens des staphylocoques. Ce phénomène des plages claires est à la base d'une technique de titration d'activité du bactériophage.

b) Le phénomène en milieu liquide

Nous l'avons décrit à propos de l'expérience de d'Herelle. Nous n'y reviendrons pas. Il est le même pour le staphylocoque que pour le bacille de Shiga. Nous dirons seulement que la lyse apparaît au bout d'un temps variable, parfois très rapide survenant trois heures après l'expérience, parfois très longue, demandant plusieurs jours, voire exceptionnellement une semaine.

Souvent, avant la réalisation d'une lyse parfaite, on constate *le phénomène des ondes successives*. L'éclaircissement, que l'on croit définitif, est suivi bientôt d'une nouvelle poussée de culture microbienne suivie d'un nouvel éclaircissement. On peut observer plusieurs ondes successives avant la lyse totale des microbes.

II. LA LYSE TRANSMISSIBLE DU STAPHYLOCOQUE

En 1915 déjà, un auteur anglais, Twort, avait observé un phénomène que depuis l'on a pu rapprocher de celui de d'Herelle. Cet auteur avait constaté que parmi les colonies de staphylocoques blancs isolées de la pulpe vaccinale, certaines d'entre elles prenaient un aspect vitreux et transparent. De plus, si à l'aide d'un fil de platine mis en contact d'une colonie vitreuse, il touchait une culture normale de staphylocoques, il constatait que celle-ci prenait à son tour un aspect vitreux. Il semble bien que le bactériophage était en cause dans ces expériences et que les colonies vitreuses étaient des colonies contaminées par le bactériophage. Mais Twort ne sut pas interpréter sa découverte. Tout le mérite de la découverte revient à d'Herelle.

En 1921, Gratia reprenait l'expérience de Twort et la répétait avec succès. En partant de la pulpe vaccinale, il obtenait une culture de staphylocoques blancs et dorés qui présentait deux ou trois petites traînées claires et visqueuses. Il repiquait ces taches sur du bouillon et obtenait une culture lente qui, filtrée, lui donnait un principe lytique, dont quelques gouttes suffisaient à dissoudre une jeune culture de staphylocoques ; c'était la confirmation de l'expérience de Twort et la démonstration de son identité avec celle de d'Herelle.

Bruynoghe et Maisin obtenaient également et dans les mêmes conditions un principe lytique.

D'Herelle lui-même ayant été mordu au doigt par un cobaye isolé, du pus de l'abcès qui s'était formé, un bactériophage qui après filtration de la culture lysait le staphylocoque blanc.

Gratia obtint également une lyse transmissible de staphylocoques provenant de *staphylococcus leucocytarius* obtenus par injections intra-péritonéales de staphylocoques chez le cobaye.

Depuis ces premières expériences, de nombreux auteurs ont pu obtenir de nombreuses souches de bactériophages lysant le staphylocoque.

III. -- LES CULTURES SECONDAIRES

Il est un phénomène dont nous n'avons pas encore parlé et qui est cependant capital à connaître, car il est souvent une cause d'échec dans la préparation du bactériophage. Nous voulons parler des *cultures secondaires*. Il arrive, en effet, qu'après avoir obtenu la lyse d'une culture de staphylocoques et mis le milieu pendant plusieurs jours à l'étuve, on peut constater que celui-ci se trouble à nouveau et prend un aspect moiré tout particulier. Ce phénomène ne se produit pas avec toutes les souches de bactériophage. Il se voit surtout avec les souches d'activité moyenne. Parfois il apparaît quelques heures après la lyse, parfois quinze

jours après. Ces cultures secondaires ne semblent pas être autre chose que le développement de quelques microbes qui ont résisté à l'action du bactériophage. Ces cultures secondaires traduisent un état d'équilibre entre la bactérie résistante d'une part et le bactériophage d'autre part. Le microbe semble avoir acquis une immunité contre le bactériophage. En effet, le bactériophage ne disparaît pas du milieu de la culture secondaire, car si l'on vient à filtrer cette culture secondaire, on retrouve très facilement le bactériophage dans le filtrat.

Cependant, nous verrons dans un chapitre ultérieur, à propos de la préparation du bactériophage pour la thérapeutique, que, parfois même après filtration, on peut voir réapparaître des cultures secondaires.

De quoi sont composées ces cultures secondaires ? De *microbes résistants* et de *microbes lysogènes*.

Les microbes résistants donnent lieu, si on les repique, à des colonies beaucoup plus petites que les colonies normales. Au microscope, ils montrent des aspects particuliers, zoogléiques et réfringents. Ils sont souvent entourés d'une capsule muqueuse, qui est peut-être un moyen de défense contre le bactériophage. Ces germes agglutinent difficilement. Leur virulence semble parfois augmentée. Bien des études sont en cours sur ces formes de microbes. De nombreuses hypothèses ont été émises sur ces formes de résistance, mais elles dépassent le cadre de cette étude qui n'a pas à les envisager.

Ajoutons cependant qu'il est certains microbes résistants qui sont lysogènes, c'est-à-dire « *porteurs de bactériophage* ». Ils sont parasités par le bactériophage, mais non détruits par lui. Ces cultures lysogènes peuvent libérer le bactériophage et donner lieu à des erreurs fréquentes au cours de la recherche du phénomène de d'Herelle.

IV. — LES CONDITIONS PHYSIQUES ET CHIMIQUES QUI RÉGLEMENT LE PHÉNOMÈNE DE D'HÉRELLE

Différentes conditions physiques et chimiques influent sur le phénomène de d'Hérelle. Nous ne ferons qu'énumérer ici les principales.

Le phénomène s'effectue *plus rapidement à la température de l'étuve* qu'à celle du laboratoire. Le phénomène de la lyse s'arrête, aux environs de 44°.

Les milieux les plus favorables au phénomène sont : *le bouillon, la gélose, l'eau peptonée simple*. C'est à cette dernière que nous avons donné la préférence dans nos recherches et dans nos préparations. Les milieux acides sont défavorables dans la majorité des cas. Il faut des *milieux neutres* ou à *réaction légèrement alcaline* pour que le phénomène s'effectue régulièrement. Les milieux sucrés s'acidifiant sous l'action des microbes sont également mauvais.

La lyse se fait soit en *milieu aérobie* soit en *milieu anaérobie*.

Un milieu visqueux est défavorable au phénomène.

Le bactériophage exerce mal son action dans un milieu où se trouvent déjà de nombreux produits de lyse.

Une émulsion trop forte de bacilles (un milliard de bacilles par centimètre cube) n'est jamais parfaitement bien lysée.

Enfin, fait capital, les microbes doivent être *vivants et jeunes*. Il faut, en effet, se rappeler qu'un microbe mort n'est jamais lysé.

V. — LES PROPRIÉTÉS DU BACTÉRIOPHAGE

Nous ne ferons qu'énumérer ici les principales propriétés du bactériophage.

Le bactériophage est *invisible*.

Le bactériophage *traverse les filtres*.

Le bactériophage *vit plusieurs années* sans perdre de sa virulence.

Le bactériophage *est tué par la chaleur* aux environs de 70°. Cette température est d'ailleurs variable suivant les souches. Pour Hauduroy, il serait seulement inactivé à cette température, car, après plusieurs passages, il retrouverait son pouvoir lytique. Il serait définitivement tué à 102° (milieu humide) et à 135° (milieu sec).

Le bactériophage *est tué par l'alcool* à 90° et par la plupart des *antiseptiques forts*.

Le bactériophage est tué par les sels neutres de quinine (solution à 1 %). La quinine semble être une contre-indication à l'action thérapeutique du bactériophage.

Le bactériophage est tué par les *rayons ultra-violet*s.

Le bactériophage est *adsorbé* par les colloïdes et les microbes morts.

Le bactériophage peut *s'adapter*. Par des passages successifs, le bactériophage peut s'accoutumer aux milieux acides ou glycerinés.

De cette propriété d'adaptation du bactériophage peut être rapprochée la *polyvalence* du principe lytique. Existe-t-il un ou plusieurs bactériophages ? La question n'est pas encore entièrement résolue. On sait, par exemple, qu'un bactériophage peut être actif contre le bacille de Shiga et moyennement actif contre le colibacille. Certains auteurs pensent à l'*unicité* du bactériophage, il y aurait adaptation du principe lytique, d'autres pensent à la multiplicité du bactériophage.

Les microbes qui ont pu, jusqu'à présent, être lysés par le bactériophage sont : *les bacilles de Shiga, de Hiss, de Flexner, les colibacilles, les bacilles typhiques et paratyphiques, les staphylocoques, l'entérocoque, le bacille diphtérique, le proteus, le bacille pestueux, le subtilis, le pyocyanique, le vibron cholérique, le pneumobacille, le bacille de la pseudo-tuberculose des cobayes, la bactérie du barbone des buffles, le bacille de la flacherie, les bacilles de la typhose aviaire et des rats.*

Enfin, il est une dernière propriété très importante de bactériophage dont nous voulons parler : c'est la formation d'un *sérum antibactériophage* chez l'individu qui serait soumis à des injections répétées du principe lytique.

VI. — LE SÉRUM ANTIBACTÉRIOPHAGE

Si, par exemple, on injecte à un lapin du bactériophage antistaphylococcique à plusieurs reprises et en espaçant les injections (Ex. : 6 injections de 2 centimètres cubes à six jours d'intervalle), on constate l'apparition dans le sérum de l'animal de *propriétés antibactériophages*.

Nous citerons les principales :

Le sérum antibactériophage empêche l'action du bactériophage. Si l'on ajoute une goutte de sérum antibactériophage dans un tube, où l'on a mis en présence une culture de staphylocoques et du bactériophage, *la lyse ne se fait pas*. Les microbes, au contraire, se développent normalement.

Le sérum antibactériophage « *guérit* » les microbes lysogènes. Ceux-ci, on le sait, sont porteurs d'un principe lytique qu'on peut isoler et qui est capable de lyser d'autres microbes normaux. Si on traite les microbes lysogènes par du sérum antibactériophage, on constate que le bactériophage disparaît. Les microbes lysogènes qui étaient tout à fait comparables à des « *porteurs de germes* » sont débarrassés de leur « *parasite lytique* », ils sont en quelque sorte guéris.

Le sérum antibactériophage *sensibilise* l'individu vis-à-vis du microbe infectieux. Cette dernière propriété est capitale. En effet, elle interdit formellement de répéter les injections de bactériophage chez un individu sous peine de voir apparaître chez lui un sérum antibactériophage, qui rendrait plus précaire la défense de son organisme contre l'infection. On ne sait si cette propriété est exacte pour l'homme, car l'expérience n'a jamais été tentée chez lui, mais on est autorisé à penser qu'il doit en être ainsi, si l'on en juge par les expériences faites sur les animaux. Citons, à ce sujet, une expérience de d'Herelle.

On injecte à une souris 1/10^e de la dose mortelle de toxine dysentérique, plus 1/5^e de centimètre cube de sérum antibactériophage Shiga ; la souris meurt au bout de 30 heures, alors qu'un animal témoin ne meurt qu'en 4 jours. Si l'on fait la même expérience en injectant, à la place de la toxine

dysentérique, $1/10^e$ de la dose mortelle de bacilles de Shiga on obtient un résultat semblable.

Hauduroy a pu réaliser une expérience analogue en se servant de petits lapins et de bactériophage anti-staphylococcique. Il injecte à plusieurs reprises 2 à 3 centimètres cubes de bactériophage anti-staphylococcique à de jeunes lapins en espaçant les injections de 4 à 5 jours (en un mot il vaccine les lapins contre le principe lytique). Huit à quinze jours après, on voit apparaître chez quelques-uns des animaux ainsi traités, des abcès à staphylocoques sous-cutanés. Les animaux se cachectisent et finissent par mourir. Quelques lapins ne présentent pas d'abcès, mais si on leur injecte dans les veines une dose, non mortelle pour les témoins, de staphylocoques, on constate qu'ils succombent en vingt-quatre heures à une septicémie staphylococcique. Cette expérience est la confirmation de celle effectuée par d'Herelle avec le bacille dysentérique et les souris. Dans les deux cas, on est arrivé à sensibiliser les animaux à une infection à laquelle ils étaient primitivement résistants.

LE MODE D'ACTION ET LA NATURE DU BACTÉRIOPHAGE

Si tous les bactériologistes et tous les expérimentateurs sont d'accord sur le phénomène de d'Herelle, il n'en est plus de même sur l'interprétation des faits, sur le mode d'action et la nature du bactériophage. Ce chapitre pour intéressant qu'il soit, sera fort peu développé ici. Nous ne voulons pas entrer dans le détail des innombrables discussions et hypothèses auxquelles a donné lieu la question du bactériophage. Celle-ci est encore loin d'être élucidée. La découverte de d'Herelle apporte des faits si nouveaux, qu'elle tend à modifier complètement les notions d'immunité et de guérison que l'on a jusqu'ici ; de plus, elle fait entrevoir une thérapeutique et une prophylaxie nouvelle des maladies infectieuses.

Cette découverte devait fatalement faire jaillir de nombreuses hypothèses étayées sur des expériences multiples, mais jamais suffisamment concluantes pour entraîner la conviction sur la nature du bactériophage et son mécanisme. L'avenir seul, nous dira ce qu'est le bactériophage. Pour l'instant, nous en sommes réduits aux hypothèses.

I. — COMMENT AGIT LE BACTÉRIOPHAGE ET QUEL EST LE MÉCANISME INTIME DE LA DISSOLUTION DES MICROBES ?

On peut avoir recours à deux techniques qui permettent de voir la bactériolyse :

1^o On peut faire une série de lames colorées à intervalles réguliers en prélevant quelques gouttes du mélange de bactéries et de bactériophage pendant que se fait la lyse.

2^o On peut regarder à l'ultra-microscope le phénomène de d'Herelle depuis le début jusqu'à la fin.

Ces deux techniques permettent de faire les constatations suivantes :

En moins d'une heure, après le début du phénomène, on voit de fins granules apparaître à l'intérieur des bactéries. Une heure et demie après le début de l'expérience, les bactéries augmentent de volume, se gonflent et deviennent sphériques, remplies de granules. Bientôt, on assiste à un véritable éclatement du corps microbien, qui s'effectue en une seconde à peine. Le corps microbien se dissout alors en fins granules bientôt invisibles. Cette vision directe de la bactériolyse est la preuve pour d'Herelle d'un parasitisme intra-cellulaire. Dernièrement encore d'Herelle émettait l'hypothèse suivante : la présence du bactériophage à l'intérieur de la bactériodie provoquerait à l'intérieur de celle-ci la formation d'enzymes autolytiques. Il y aurait auto-dissolution du microbe. Mais ce n'est là qu'une simple hypothèse.

Quoi qu'il en soit, deux faits sont nécessaires pour obtenir la lyse :

1^o Le microbe à lyser doit être *vivant*.

2^o Il faut qu'il y ait un *contact intime* entre la bactérie et le principe lytique (La bactériolyse ne se fait pas en milieu visqueux).

II. — QUELLE EST LA NATURE DU PRINCIPE LYTIQUE ?

De nombreuses doctrines ont voulu expliquer la nature du bactériophage et lui attribuer un rôle autre que celui de virus filtrant, parasite interne des bactéries.

Une dizaine de théories ont été tour à tour envisagées pour expliquer la nature du bactériophage.

Ces hypothèses peuvent être ramenées à trois.

1^o La bactériolyse serait due à un principe chimique étranger à la bactérie qui subit la lyse.

2^o La bactériolyse serait due à un principe chimique ou vivant provenant de la bactérie qui subit la lyse.

3^o La bactériolyse serait due à un principe vivant étranger à la bactérie qui subit la lyse.

1^o La première hypothèse, celle du principe chimique étranger à la bactérie, fut surtout défendue par Kabeshima. La lyse serait un phénomène de digestion due à l'action combinée d'une prodiastase contenue dans les bactéries et d'un catalyseur sécrété par les glandes intestinales ou les leucocytes attirés dans l'intestin. Ainsi, se formerait un ferment qui déterminerait une autolyse microbienne. D'Herelle oppose à cette théorie que le bactériophage poursuit son action indéfiniment en série, ce qui ne pourrait être le fait d'un principe chimique. Il faut donc que ce principe soit vivant. La doctrine diastasique de Kabeshima ne semble donc pas soutenable.

2^o La deuxième hypothèse, celle du principe chimique ou vivant provenant de la bactérie est plus en accord avec les faits que la précédente.

Trois théories sont en présence pour expliquer la nature du bactériophage :

a) Une première hypothèse invoque l'influence déchaînant d'une cause d'ordre extérieur qui libère une autolysine bactérienne. Sous l'influence de cette autolysine, de nouvelles bactéries sont successivement atteintes et la lyse se poursuit indéfiniment. Il s'agit dans cette hypothèse d'une *autolysine normale*. Cependant, il est rare d'observer des souches microbiennes possédant un pouvoir lytique après filtration, ce qui est en désaccord avec la notion d'un principe autolytique normal. De plus, l'autolyse ne se produit jamais aussi rapidement que dans le phénomène de d'Herelle et ne se produit jamais aux dépens de microbes jeunes.

b) Une deuxième hypothèse explique le phénomène lytique par la présence d'une *autolysine anormale*. Cette théorie a été soutenue par Bordet et Ciuca. C'est leur théorie leucocytaire. Le métabolisme microbien serait vicié par les leucocytes et cette viciation nutritive serait héréditaire, puisqu'elle se transmettrait en série. Cependant, il est difficile de concevoir une viciation héréditaire du métabolisme microbien, si l'on admet qu'une filtration sur bougie retient toutes les bactéries normales. De plus, les expériences sur lesquelles se sont basés Bordet et Ciuca (injections intra-péritonéales) sont inconstantes dans leurs résultats.

Lisbonne et Carrère ont également soutenu une hypothèse analogue, théorie à laquelle ils ont donné le nom d'antagonisme microbien. La lyse microbienne serait le résultat d'une concurrence réciproque entre deux espèces de microbes différentes. Les réactions fermentatives de l'une agiraient sur l'autre. Il fut reconnu plus tard que Lisbonne et Carrère avaient employé dans leurs expériences des microbes lysogènes.

Doerr a soutenu que le bactériophage était une toxine qui, régénérée par les microbes malades, entraînerait leur lyse.

c) Enfin, Bail a pensé que les bactéries pouvaient revêtir deux aspects : une forme normale, celle que nous connaissons et une forme filtrante. Cette forme filtrante serait capable de lyser la forme bactérienne connue. Mais cette théorie de Bail n'explique pas la notion de la polyvalence du bactériophage, les caractères particuliers des bactéries résistantes et la rareté des microbes lysogènes.

Toutes les hypothèses envisagées jusqu'à maintenant n'expliquent pas complètement le phénomène de d'Herelle. Il nous reste à étudier l'hypothèse que d'Herelle a lui-même soutenue.

3^o Le bactériophage serait un principe vivant étranger à la bactérie. L'hypothèse de d'Herelle est peut-être celle qui, jusqu'à présent, satisfait le mieux l'esprit. Le bactériophage serait un être vivant indépendant des bactéries ; il est invisible et filtrant et ne se développe qu'aux dépens des bactéries. C'est un ultra-microbe, le parasite des microbes. Cette hypothèse s'appuie sur les arguments suivants :

a) Le bactériophage possède la propriété d'*assimiler* en milieu hétérogène, ce qui est le fait des êtres vivants. Le bactériophage assimile les microbes jeunes et vivants et en les assimilant les transforme en principe bactériophage. De plus, et malgré de très nombreux passages, il garde toujours son pouvoir d'assimilation vis-à-vis de la race microbienne primitivement attaquée.

b) Le bactériophage *se reproduit*. C'est le fait de l'action en série. Mais ceci n'est pas une preuve absolue de la nature vivante et étrangère du bactériophage. Le feu, par exemple, se reproduit aux dépens d'éléments étrangers en les détruisant et n'est pas un principe vivant.

c) Le bactériophage s'*adapte* aux conditions extérieures. Il s'accoutume aux antiseptiques, à la glycérine, aux milieux acides. Ce qui ne se voit que pour les êtres vivants.

d) Enfin, il existe d'autres arguments en faveur du bactériophage principe vivant étranger à la bactérie, mais de moindre valeur. Ce sont la formation du sérum antibactériophage et la résistance du bactériophage aux températures incompatibles avec la vie de la bactérie lysée.

Les arguments de d'Herelle ont peut-être plus de force que ceux de ses contradicteurs. Et jusqu'à présent rien ne s'oppose à leur acceptation. Le bactériophage peut être rapproché des ultra-virus comme ceux de la rage et de la vaccine. Il n'y a pas de raison d'arrêter les limites de la vie aux limites de la visibilité.

LE BACTÉRIOPHAGE DANS L'IMMUNITÉ ET SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

La découverte de d'Herelle devait immédiatement soulever deux problèmes : le bactériophage joue-t-il un rôle dans l'immunité ? Le bactériophage est-il susceptible d'applications thérapeutiques ?

1. — LE BACTÉRIOPHAGE ET L'IMMUNITÉ

Le rôle du bactériophage dans l'immunité a été recherché dans de nombreuses maladies par d'Herelle. Les maladies qui ont été surtout étudiées sont la dysenterie bacillaire, les infections colibacillaires, la fièvre typhoïde, la thyphose aviaire, le barbone des buffles, la peste et la flacherie.

Le rôle du bactériophage dans l'immunité des infections à staphylocoques a été beaucoup moins étudié. De nombreuses recherches et expériences pratiquées en particulier sur la dysenterie et sur la fièvre typhoïde, ont amené les constatations suivantes qui sont générales, mais qui, dans certains cas, ont été sujettes à exception. On ne trouve du bactériophage actif contre le germe infectieux que lorsque la guérison s'annonce, ou au cours d'une amélioration passagère. Parfois, il coïncide avec la convalescence. En pleine période d'état de la maladie, dans la phase aiguë, on ne trouve pas de bactériophage actif contre le germe infectieux.

C'est en général au moment de la défervescence que le bactériophage possède son pouvoir le plus actif. Cependant on peut se demander si le bactériophage détermine bien l'immunité. Le bactériophage pourrait être un simple témoin de la guérison. Dans la fièvre typhoïde, en effet, le sérum du malade possède à un moment donné le pouvoir d'agglutiner, sans que pour cela on puisse dire que ce pou-

voir joue un rôle dans la guérison ou l'immunité. Cependant on peut ajouter à cela que le bactériophage a donné dans la thérapeutique de la fièvre typhoïde des résultats intéressants. De plus, si l'on recherche dans la fièvre typhoïde le bactériophage dans le sang, on peut dire d'une manière schématique que lorsque l'hémoculture est positive le bactériophage est difficile à trouver et dans ce cas il est fort peu virulent. Mais lorsqu'à la fin de la maladie, l'hémoculture est négative, on trouve du bactériophage très virulent. Hauduroy rapporte trois observations où les hémocultures de positives qu'elles étaient, devinrent après quelques jours d'étuve négatives et on apprenait qu'au moment où le bactériophage était mis en évidence, le malade présentait une défervescence. Il semblait bien que l'on assistait *in vitro* à un phénomène qui devait se passer d'une manière analogue *in vivo*. Le bactériophage paraît jouer un rôle important dans la guérison des maladies. De son activité plus ou moins grande dépendront la guérison, le passage à la chronicité ou l'évolution fatale de la maladie. Cela semble démontré pour les maladies à bacilles typhiques, dysentériques et coli. Il est regrettable que des expériences semblables n'aient point été faites pour le staphylocoque dans les infections cutanées, les ostéomyélites et les septicémies de ce microbe. Cependant, on peut dire que dans les pyélonéphrites à staphylocoques on trouve dans les urines du malade du bactériophage au moment de la guérison. De plus, il est fréquent, en cherchant le staphylocoque dans le pus d'abcès, de constater la présence de taches claires sur les milieux solides d'étalement, qui, repiquées, montrent qu'il s'agit là de bactériophage. Malheureusement, aucune expérience suivie n'a encore été faite sur le rôle du bactériophage dans l'immunité des staphylococcies.

On a pu faire quelques objections au rôle du bactériophage comme agent d'immunité. En effet, on trouve du bactériophage dans les selles des individus ou des animaux bien portants. On en trouve également dans l'eau, dans la terre et même chez les malades en période aiguë de la maladie. Il semble que le bactériophage soit un parasite normal de l'intestin. Dans ce cas il est actif contre un hôte

normal de l'intestin : le colibacille. On doit donc distinguer avec d'Herelle les cas où l'on trouve du bactériophage dans un milieu sain, de ceux où on le trouve en milieu contaminé. Il s'agit de bactériophages dont la valence et la virulence sont différentes.

A ce sujet, il conviendrait de rappeler les belles recherches de d'Herelle sur la typhose aviaire, si cela ne devait nous entraîner trop loin. Ses recherches aboutirent à la conception de l'immunité contagieuse. On trouve du bactériophage en temps d'épidémie chez les poules saines, mais qui vivent aux abords des poules atteintes de typhose, alors qu'en temps normal on ne trouve jamais chez elles de bactériophage actif contre le bacillus gallinarum. Il y a donc eu transmission du bactériophage probablement par les déjections, il y a eu immunité contagieuse. Cette immunité par le bactériophage est pour d'Herelle une immunité exogène que l'on doit opposer à l'immunité endogène, celle que nous acquérons par les réactions de nos humeurs.

II. — LE BACTÉRIOPHAGE ET LA PROTECTION DES MALADIES INFECTIEUSES

Jusqu'à présent, le bactériophage n'a jamais été employé comme agent préventif dans une épidémie humaine. Cependant, on connaît sa valeur dans deux épizooties : la typhose aviaire et le barbone des buffles.

C'est d'ailleurs par deux techniques différentes que l'on a pu donner une immunité aux animaux dans ces deux maladies.

Dans la première technique, ce sont les propriétés lytiques du bactériophage qui ont été utilisées. Dans ce cas, les expériences portèrent sur la typhose aviaire.

Dans la deuxième technique, ce sont les produits microbiens de la lyse qui ont été utilisés. Il s'agissait, somme toute, d'une vaccination. Dans ce cas, les expériences portèrent sur le barbone des buffles.

Première technique. — La typhose aviaire est une maladie qui est mortelle pour les poules dans 100 % des cas au

début de l'épidémie, puis dans 95 % lorsqu'elle devient sporadique. Voici les résultats de l'expérience : au cours de l'épidémie de typhose aviaire qui sévit en France dans l'Est et dans le Sud-Ouest, en 1919 et 1920, alors que les poulaillers perdaient 50 % de leurs bêtes en très peu de temps, des essais d'application de bactériophage à titre préventif furent faits sur 2.100 poules. Toutes les poules qui reçurent du bactériophage (600 prirent un centimètre cube par ingestion et 1500 un demi centimètre cube en injection sous-cutanée) résistèrent à l'infection et la maladie s'arrêta. Elle continua au contraire à évoluer avec intensité dans les poulaillers où l'on ne fit pas usage de bactériophage.

Deuxième technique. — Le barbone des buffles ou septicémie hémorragique des buffles est une maladie qui évolue fatalement vers la mort chez l'animal.

L'injection de bactériophage à l'animal lui confère une immunité qui est voisine de l'état réfractaire (résistance à 2.000 doses mortelles). Mais, fait très curieux, plus la dose injectée est forte, plus l'immunité est longue à s'établir. Avec 20 centimètres cubes l'immunité n'apparaît qu'après 60 jours environ. Avec 1/25^e de centimètre cube, elle apparaît après quatre jours. Dans ce cas, il semble que ce n'est plus le bactériophage qui agisse comme élément d'immunité. Celui-ci, en effet, s'élimine de l'organisme 48 heures après l'injection. L'immunité doit donc être rapportée à l'action des produits microbiens lysés. Il y a vaccination. L'expérience le prouve. Si on laisse le bactériophage anti-barbone au contact prolongé de glycérimé concentrée (qui a le pouvoir de le détruire) et si on injecte un quart de centimètre cube de ce mélange à un taurillon, on constate qu'après 40 jours l'animal a acquis une immunité qui lui permet de résister à l'injection de 50 doses mortelles de la bactérie du barbone. Le bactériophage serait donc un agent précieux d'immunité pouvant conférer une immunité immédiate en milieu contaminé par action directe du principe lytique et une immunité plus tardive par action des produits microbiens lysés, à la manière d'un vaccin.

III. — LE BACTÉRIOPHAGE ET LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

La destruction des bactéries *in vitro*, le fait que le bactériophage joue un rôle dans l'immunité et qu'on le trouve surtout au moment de la convalescence, ont conduit logiquement à des essais d'application thérapeutique. La thérapeutique par le bactériophage était le corollaire de sa découverte. Peut-on dire que l'on possède dans le bactériophage un élément de guérison certaine des maladies infectieuses pour lesquelles on possède un principe lytique efficace ? Non. Les réactions *in vivo* sont plus complexes que celles *in vitro*.

Elles sont soumises à de nombreux facteurs. La méthode est encore dans l'ère des tâtonnements. Elle doit être perfectionnée, mais déjà elle permet de gros espoirs, et les résultats qu'elle donne sont, pour le moins, très intéressants.

Les premières applications thérapeutiques de la bactériolyse furent faites dans les maladies intestinales où il était facile d'isoler le bactériophage dans les selles.

Dysenterie bacillaire. — D'Herelle le premier traita sept dysenteries à bacilles de Shiga, en faisant prendre du bactériophage par la bouche. Rapidement, il constata une amélioration, diminution du nombre des selles, disparition des bacilles de Shiga et en cinq à six jours la convalescence s'établissait. Plusieurs auteurs à sa suite reprirent le traitement. Mais un certain nombre d'entre eux, comme Davison, Otto et Munter, n'enregistrèrent aucun succès. Da Costa Cruz au contraire publiait 24 observations dont 22 guérisons en 24 heures. Actuellement l'Institut Ostwaldo Cruz prépare du bactériophage d'une manière courante et Da Costa Cruz annonçait, il y a à peine un an, que 10.000 malades avaient été soumis à l'action du bactériophage. Les résultats obtenus jusqu'alors étaient de beaucoup supérieurs à tous ceux connus, y compris ceux acquis par le sérum. « Les symptômes diminuent considérablement en quatre à huit heures et le malade entre en convalescence après 24-48 heures. »

Typhoïde et paratyphoïde. — Beckerich et Hauduroy essayèrent les premiers de traiter la fièvre typhoïde par le bactériophage. Les résultats obtenus furent encourageants ; dans bien des cas, la durée de la maladie fut abrégée. En général, l'administration du bactériophage était suivie d'une crise de sueurs assez abondantes qui, souvent, précédait l'établissement d'une chute de température en lysis.

Depuis lors, de nombreux auteurs ont employé le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde et des paratyphoïdes avec des résultats plus ou moins variables. En particulier, nous citerons les observations de Smith, de Charles Richet fils, Azerad et Delarue, de Violle et Mlle Roure. Il serait à souhaiter que ce mode de traitement soit plus employé pour qu'on puisse mieux juger de sa valeur.

Colibacilluries. — Ce sont encore Beckerich et Hauduroy qui publièrent les premiers essais de traitement des pyélonéphrites à colibacilles par le bactériophage. Depuis lors, la méthode s'est assez généralisée et on peut citer parmi les auteurs qui l'appliquèrent Courcoux, Philibert et Cordez, Arloing, Dufourt, Bouvier et Sempé. De nombreux succès thérapeutiques ont été enregistrés. Non seulement on note une amélioration considérable dans les phénomènes cliniques locaux et généraux, mais souvent aussi la guérison bactériologique de la maladie. Les colibacilles disparaissent des urines. De nombreuses observations encore inédites sur les pyélonéphrites à colibacilles et traitées par le bactériophage ont été réunies par Robert Dalsace. Les résultats obtenus sont des plus intéressants. Il semble que les infections aiguës soient plus heureusement influencées que les infections chroniques. Nous verrons, d'ailleurs, que pour les staphylococcies nous aboutissons à une conclusion analogue.

Peste. — Aucun cas de peste, soit pulmonaire, soit bubonique, n'a encore été publié comme ayant été traité par le bactériophage. Villazon a traité et guéri des cobayes qui avaient été préalablement infectés par le bacille de la peste.

IV. — LE BACTÉRIOPHAGE ET LES STAPHYLOCOCCIES

C'est en 1921 que Bruynoghe et Maisin firent les premiers essais curatifs des infections à staphylocoques par le bactériophage.

Depuis lors, de nombreux auteurs ont employé le bactériophage comme agent thérapeutique et c'est presque toujours dans les cas de furoncles, de furonculose généralisée, d'anthrax, de sycosis qu'il fut employé.

Nous ne connaissons que peu de cas d'ostéomyélites traitées par le principe lytique. Robert Dalsace a traité un certain nombre de pyélonéphrites à staphylocoques et a obtenu de beaux résultats. Presque tous les cas publiés jusqu'à présent enregistrent des succès thérapeutiques très encourageants.

Dans les premiers essais thérapeutiques entrepris par Bruynoghe et Maisin, ces auteurs injectèrent à des malades atteints d'anthrax et de furoncles une dose de bactériophage variant de un demi à deux centimètres cubes. Ce bactériophage avait été préalablement stérilisé par un chauffage à 56° pendant une heure. L'injection était poussée aux abords même de la lésion. En 24 à 48 heures, les lésions diminuaient considérablement ou disparaissaient même. Il y avait un assèchement rapide des lésions. Cependant les auteurs observèrent des réactions générales marquées.

Ces réactions, signalées également par d'autres auteurs, n'ont jamais été observées ni par Hauduroy, ni par nous, ni par ceux qui ont employé le bactériophage préparé suivant la méthode que nous indiquons plus loin. Peu de temps après, Gratia et Jaumain publiaient les résultats qu'ils avaient obtenus en traitant cinquante cas de staphylococcie par le bactériophage. Ils employèrent un bactériophage polyvalent et très actif. Dans leurs premiers essais thérapeutiques les auteurs injectèrent directement le bactériophage dans le foyer même de la lésion.

Mais cette technique souvent douloureuse était de plus

impraticable pour les petites lésions comme celle de la folliculite, aussi, par la suite, les auteurs injectèrent-ils le bactériophage à distance du foyer et généralement à la face postérieure du bras. Dans un cas de septicémie staphylococcique, les auteurs pratiquèrent une injection intra-veineuse suivie d'ailleurs de phénomènes généraux très intenses. Les doses employées varièrent entre un demi et trois centimètres cubes, les injections faites à intervalles rapprochés ne furent pas répétées plus de trois fois. Si Gratia et Jaumain observèrent quelques résultats négatifs ou douteux, ils enregistrèrent beaucoup de cas améliorés et guéris avec une rapidité surprenante.

En 1922, Bastin, dans sa thèse, rapportait six cas de staphylococcies traités par le bactériophage. Il s'agissait de malades atteints de furonculose et fistules post-opératoires assez bien influencées par le traitement. Dans un cas d'ostéomyélite, le bactériophage n'avait apporté aucune amélioration.

Appelmaus, en 1922, publiait douze cas de staphylococcies traités par le bactériophage, dont neuf suivis de guérison. Les trois échecs signalés concernaient un cas d'acné et deux cas de sycosis.

François Mourret, dans sa thèse, rapporte en 1924, quatorze cas de furonculose et d'anthrax où l'action du bactériophage amena presque toujours une guérison rapide.

Gougerot a publié un certain nombre de cas de sycosis traités par attouchements répétés de bactériophage et qui ont été nettement améliorés.

Peu d'expériences ont encore été faites sur l'animal avec le principe lytique antistaphylococcique.

Appelmaus, en 1922, publiait les comptes rendus expérimentaux suivants :

Chez un certain nombre de lapins qui avaient reçu dans les veines des injections de cultures de staphylocoques (dose 1 20^e et 1 30^e cc. de culture) l'effet de l'inoculation de bactériophage était nul. Les animaux mourraient avec des signes d'intoxication profonde.

Mais les animaux qui recevaient au niveau de l'oreille des injections sous-cutanées de culture de staphylocoques ne présentaient que des réactions inflammatoires modérées

ou faibles, s'ils recevaient du bactériophage dans les veines, soit après, soit avant l'inoculation de staphylocoques, alors que les animaux témoins présentaient de fortes réactions inflammatoires.

En collaboration avec Hauduroy, nous avons entrepris une série d'expériences, sur le lapin, qui sont actuellement encore en cours. Nous pouvons cependant donner les premiers résultats. Nous n'avons pas pu réussir à guérir des animaux inoculés dans la veine de l'oreille avec une dose énorme de staphylocoques (3 à 4 centimètres cubes d'une culture de vingt-quatre heures). Les témoins meurent en dix-huit heures. Les animaux d'expérience sont traités par injection sous-cutanée de bactériophage (3 à 4 centimètres cubes); six heures après l'inoculation avec le staphylocoque. Ils meurent aussi vite que les témoins.

Nous avons cherché à produire une infection staphylococcique plus lente. L'inoculation dans la veine de l'oreille de un demi-centimètre cube d'une culture de staphylocoques dorés (souche H) amène la mort d'un lapin de deux kilogs environ en trois jours. Les animaux sont tous inoculés avec la même dose (un demi-centimètre cube) d'une même culture âgée de vingt-quatre heures. Deux animaux restent comme témoins. Deux autres sont traités par le bactériophage antistaphylococcique. Ils reçoivent six heures après l'inoculation de staphylocoques un centimètre cube de bactériophage sous la peau. Six heures après, la même dose par la même voie. Trois jours après le début de l'expérience, les témoins succombent.

Les animaux traités survivent.

C'est là un premier résultat qui nous autorise à continuer des recherches. Dès aujourd'hui, il est prouvé qu'il est possible de guérir avec le bactériophage une infection staphylococcique expérimentale.

V. — LE BACTÉRIOPHAGE ET LA GUÉRISON

Comment guérit le bactériophage et par quel mécanisme ?

Ce n'est que par des hypothèses que l'on peut répondre à cette question.

Deux cas sont d'ailleurs à distinguer.

Il faut distinguer les effets curatifs du bactériophage et les effets vaccinaux.

Dans le premier cas, trois hypothèses ont été envisagées. L'action curative du bactériophage serait due, soit à un choc protéique, soit à une vaccination antistaphylococcique, soit à un phénomène de lyse.

Nous ne croyons pas qu'il s'agisse d'un choc protéique, car dans tous les cas que nous avons traités (plus de 50), nous n'avons observé qu'une seule fois un phénomène de choc. D'autre part, les auteurs qui ont recherché la formule sanguine au cours de ces chocs n'ont pas constaté de modification soit quantitative ou qualitative de celle-ci.

Nous ne pensons pas non plus qu'il s'agisse d'une vaccination antistaphylococcique, car les effets bienfaisants de la thérapeutique par le bactériophage se produisent souvent si rapidement que les anticorps n'ont pas eu le temps d'apparaître dans le sang.

Reste la troisième hypothèse, celle de la lyse *in vivo* qui se produirait comme celle que l'on observe *in vitro*. Cela est possible, mais non prouvé.

La disparition assez rapide dans les selles du bacille de Shiga sous l'action du bactériophage dans la dysenterie bacillaire, de même que celle du colibacille ou du staphylocoque dans les urines dans les cas de pyélonéphrites, pourrait renforcer cette hypothèse, si l'on ne savait la complexité des réactions chez l'être vivant.

Enfin, on peut se demander si le bactériophage ne possède pas des effets vaccinaux. Cela est fort probable.

Nous avons vu à propos du barbone des buffles que ce sont les produits de lyse du microbe qui doivent agir dans l'immunité que l'on confère à l'animal. Ce n'est qu'à la

longue que l'on pourra avoir une idée sur la valeur des produits lysés comme agents de vaccination.

Nous avons revu quelques-uns de nos malades qui, huit mois après le traitement, n'avaient pas présenté de récurrence. Mais ces quelques cas observés ne permettent pas d'émettre une affirmation catégorique.

LA PRÉPARATION DU BACTÉRIOPHAGE POUR LA THÉRAPEUTIQUE

Rien n'est plus difficile dans la question du bactériophage que les techniques de sa préparation. Elles semblent simples au premier abord, mais elles sont en réalité très délicates. Elles ont donné lieu à de nombreux déboires et à de nombreux échecs entre les mains de ceux qui n'ont pas l'habitude de manier le bactériophage.

Il est relativement simple de reproduire au laboratoire le phénomène de d'Herelle, de filtrer et d'obtenir du principe lytique destiné à des expériences. Il n'y a pas de précautions spéciales à prendre. Mais, si l'on destine le bactériophage à des applications thérapeutiques, on comprend qu'il soit nécessaire de s'entourer de garanties multiples. Le but que l'on doit chercher à atteindre est la stérilité (nous ne disons pas l'ultra-stérilité). Rien de visible ne doit se développer dans ce que l'on aura à injecter au malade.

La difficulté pour atteindre ce but réside dans le fait qu'il est impossible de chauffer le principe lytique à une température élevée, on le détruirait en même temps que les germes visibles qui auraient pu l'infecter. (Au cours des premiers essais thérapeutiques, on employait pour détruire les germes visibles qui auraient pu infecter le bactériophage, un chauffage à 50° ou 55°. Cette technique a été complètement abandonnée : elle réduit, en effet, considérablement le pouvoir du principe lytique). On est donc obligé de recourir à une autre technique : la filtration. Celle-ci est délicate, demande un matériel particulier et surtout une grande habitude. Bien plus, elle n'est parfois pas suffisante. En effet, presque toujours il apparaît dans les filtrats de bactériophage des *cultures secondaires* sur lesquelles Hauduroy a particulièrement attiré l'attention. Nous y reviendrons tout à l'heure et nous dirons comment on peut arriver à les éliminer.

Toutes les préparations de bactériophage antistaphylococcique que nous avons employées proviennent de souches conservées au laboratoire de bactériologie de la Faculté de Médecine de Paris. C'est grâce à la collaboration du docteur Hauduroy, qui nous a fourni les préparations de bactériophage, que nous avons pu appliquer ce traitement aux différentes manifestations à staphylocoques que l'on observe en oto-rhino-laryngologie, en particulier à l'otite externe furonculaire.

Nous n'indiquerons pas dans ce travail les nombreuses techniques qui ont été décrites ou employées pour isoler le bactériophage. Nous ne décrirons pas davantage les techniques de l'exaltation de la virulence du bactériophage, pas plus que les techniques d'augmentation de polyvalence ou celles de sa numération. On trouvera les descriptions de ces techniques dans les ouvrages appropriés.

Nous ne ferons qu'indiquer ici la technique qui a servi à la préparation du bactériophage que nous avons employé.

a) **Les souches de bactériophages.** — Il est nécessaire pour l'usage thérapeutique de se servir de souches de bactériophages à la fois très actives et très polyvalentes. On comprend, en effet, que ce soit là une des raisons du succès de l'application. Une souche très active est celle qui « *in vitro* » détruit rapidement le microbe qu'on met en sa présence et le détruit très complètement (macroscopiquement et microscopiquement). Si des cultures secondaires apparaissent soit avant, soit après la filtration, ce ne doit être que tardivement. La grande polyvalence est aussi nécessaire. Les variétés de microbes contre lesquels on va avoir à lutter au cours du traitement sont nombreuses. Les souches que nous avons eues à la Faculté possédaient une grande activité et une grande polyvalence. Elles avaient été isolées à partir de pus humains et exaltées par de nombreux passages sur des staphylocoques divers. Elles étaient conservées en eau peptonée, à la température du laboratoire. (Le principe lytique vit très longtemps dans ces conditions et ce n'est qu'après plusieurs années parfois qu'il a perdu son activité.)

Voici maintenant la technique qui a été indiquée par

Hauduroy et que nous ayons suivie avec lui dans la préparation du bactériophage.

b) La mise en train de la préparation. — Cette préparation n'est pas autre chose que la répétition du phénomène de d'Herelle. Ces manipulations sont délicates et doivent être faites avec les plus grandes précautions de stérilité. En voici l'énumération :

1^o Dans un ballon contenant 200 centimètres cubes d'eau peptonée stérile, on verse 5 à 6 centimètres cubes de bactériophage antistaphylococcique et une dizaine de centimètres cubes d'une culture de staphylocoques en eau peptonée, âgée de vingt-quatre heures.

2^o On prend d'autre part deux tubes d'eau peptonée stérile (tubes 1 et 2) et dans chacun d'eux on ajoute 2 à 3 gouttes de bactériophage antistaphylococcique et 0,5 cc. d'une culture de staphylocoques âgée de vingt-quatre heures.

3^o Dans un tube d'eau peptonée stérile (tube n^o 3) on ajoute 0,5 cc. d'une culture de staphylocoques âgée de vingt-quatre heures. Les tubes 1, 2 et 3 vont servir de témoins.

4^o On laisse ces trois tubes à la température du laboratoire (environ 20°). C'est là une condition de réussite. Si en effet on opérait à l'étuve on risquerait très souvent ou de ne pas voir le phénomène se produire ou de laisser passer le moment exact où il faut arrêter l'expérience. En opérant à une température inférieure à 37°, on ralentit la vitesse de culture du microbe et la vitesse de la lyse. Celle-ci se produit d'ailleurs très bien et d'une façon complète. Les tubes témoins (1, 2 et 3) nous permettent de connaître le moment où l'on peut arrêter le phénomène. Il suffit de comparer, en effet, le tube 3 aux tubes 1 et 2. Ces derniers (staphylocoque + bactériophage) doivent être clairs, ne contenir aucun dépôt décelable par agitation ; le tube 3 (staphylocoque seul) doit être très trouble.

Le phénomène s'est accompli et si on regarde le ballon on s'aperçoit qu'il est parfaitement clair.

En opérant ainsi que nous venons de le dire il faut douze à quinze heures pour que la lyse soit parfaite.

Il est nécessaire maintenant de stériliser (non pas d'ultra-stériliser) le bactériophage obtenu. Pour ce faire on va filtrer.

c) **La filtration.** — C'est là une opération qui demande beaucoup de précautions et une grande habitude. Elle se fera à travers des bougies Chamberland L 3.

Celles-ci après régénération et vérification de leur étanchéité seront montées sur un appareil de Kitasato. Le tout sera stérilisé à l'autoclave à 120° pendant quinze minutes. La filtration se fera sous une pression peu élevée (20 cm. environ) et devra, autant que possible, être menée rapidement, en dix ou quinze minutes. Il n'est guère possible de faire passer sur une seule bougie plus de 200 à 300 cc. d'eau peptonée ; on arriverait à un colmatage. Le liquide ne s'écoule plus qu'avec une extrême lenteur, et si l'on persistait on n'obtiendrait que de mauvais résultats. Aussi, quand on est obligé de filtrer 600 à 800 centimètres cubes de liquide, se sert-on d'un jeu de Kitasato. Il semblerait que cette filtration opérée, le liquide obtenu puisse servir pour l'usage thérapeutique. Il n'en est rien en réalité et il est nécessaire de procéder à la vérification de la stérilité du bactériophage.

d) **Vérification de la stérilité.** — A l'aide d'une pipette à boule on transvase stérilement le principe lytique filtré de Kitasato dans une série de grands tubes stériles, à raison d'une vingtaine de centimètres cubes par tube. On porte à l'étuve à 37° On vérifie après vingt-quatre heures. Si toutes les manipulations ont été faites proprement, les tubes sont clairs. Si par hasard une contamination s'était produite on jette les tubes infectés. Mais ce premier séjour à l'étuve n'est pas suffisant, on doit encore remettre les tubes à 37° et les y laisser pendant 6 à 7 jours. On voit, en effet, presque toujours apparaître des cultures secondaires après filtration. Que sont-elles ? Nous ne le savons pas ; Hauduroy, en étudiant ces cultures secondaires, apparues dans le filtrat de cultures de bacilles de Shiga lysées par le bactériophage, a pu constater qu'elles donnaient un trouble opalescent comparable au blanc d'œuf. Ce trouble examiné au début au microscope montrait qu'il était formé de petits

grains ; plus tard, après repiquage, Hauduroy retrouvait du bacille de Shiga.

On comprendra facilement que dans les applications thérapeutiques, on doit par dessus tout éviter la présence de ces formes microbiennés. Nous ne connaissons pas leur pouvoir pathogène et nous avons, par conséquent, le devoir de les éliminer.

On pourrait objecter que certaines d'entre elles n'apparaissant qu'après plusieurs mois, un séjour de huit jours à l'étuve est insuffisant. Cette objection tombe devant le fait qu'un bactériophage absolument limpide, sans aucun trouble ni dépôt au moment de l'injection ne s'est jamais montré nocif et n'a jamais amené de réaction dangereuse.

La conservation à l'étuve du bactériophage pendant huit jours est pratiquement suffisante. On regarde soigneusement les tubes et on élimine ceux qui sont troubles ou même légèrement opalescents. (La pratique nous a montré qu'on perdrait *en moyenne* du fait de l'apparition des cultures secondaires après filtration, un bon tiers du bactériophage préparé. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun procédé pour obvier à cela).

e) **La mise en ampoules.** — Le contenu des tubes qui sont restés clairs est mis en ampoules et subit encore un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve. On élimine tout ce qui aurait pu être souillé au cours de cette dernière manipulation.

Les ampoules dont nous nous sommes servi étaient, soit de 2 centimètres cubes pour les injections, soit de 10 centimètres cubes pour les pansements locaux.



DEUXIÈME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE
EN
THÉRAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

LE BACTÉRIOPHAGE ET SES APPLICATIONS POSSIBLES EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Lorsque nous nous proposâmes d'employer le bactériophage comme mode de traitement des infections en oto-rhinologie, nous avions surtout en vue les otites moyennes. Mais de sérieuses difficultés d'application devaient immédiatement s'opposer à ce projet. En effet, si on connaît des souches de bactériophage actives contre de nombreux microbes, en particulier ceux de l'intestin, comme les colibacilles, les bacilles typhiques et dysentériques, on en connaît que fort peu contre les microbes des suppurations. On ne possède de bactériophage actif que contre le staphylocoque. Jusqu'à présent on n'a pas découvert de bactériophage susceptible d'avoir une action contre les streptocoques, les pneumocoques, le catarrhalis et les anaérobies.

De ce fait, le champ des applications du principe nouvellement découvert par d'Herelle se trouve assez limité en oto-rhino-laryngologie. Presque toutes les otites moyennes, qu'elles soient aiguës ou chroniques, contiennent dans leur pus du staphylocoque. Mais ce microbe n'est, la plupart du temps, qu'un associé. Il est rare de le voir comme seul agent causal de l'infection. Ce n'est donc qu'exceptionnellement que nous pouvions songer à employer le bactériophage comme agent thérapeutique de l'otite moyenne. Il en est à peu près de même pour toutes les infections en oto-rhinologie : mastoïdites, rhinites muco-purulentes, sinusites, ethmoïdites, etc... Il est de règle, en effet, d'observer dans ces différents pus, une flore microbienne variée où pullulent streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, catarrhalis, etc...

Quelques infections font cependant exception à cette règle, ce sont en premier lieu toutes les manifestations

furonculeuses que l'on peut observer en oto-rhinologie. L'agent seul en cause est le staphylocoque. C'est là que le bactériophage peut trouver son emploi. L'otite externe circonscrite, les furoncles des lèvres et du nez et la folliculite narinaire sont donc judiciables d'un tel traitement.

L'otite externe furonculaire, appelée encore otite externe circonscrite, est une affection très commune, très répandue, peu grave en elle-même et d'un diagnostic très facile. Ce n'est pas autre chose que la furunculose du conduit auditif, mais c'est une furunculose *des plus douloureuses* et sujette *aux récidives*. Ce sont ces deux caractères qui déterminent les malades à consulter. Tout l'intérêt de l'otite externe furonculaire réside donc dans son traitement et dans un traitement qui amène rapidement la cessation des douleurs et la guérison. C'est pourquoi nous avons pensé qu'il était intéressant d'employer, comme mode de traitement, le bactériophage, celui-ci devant amener une disparition rapide de l'infection et par suite des phénomènes douloureux inflammatoires.

Comme tous les furoncles, celui du conduit auditif externe n'est pas autre chose que l'inflammation d'un follicule pilosébacé par les staphylocoques. Laissé à lui-même le furoncle aboutit à la suppuration du follicule et à la nécrose des tissus environnants qui s'éliminent par un bourbillon.

Le staphylocoque pullule normalement à l'intérieur du conduit auditif.

Là, à l'abri des nettoyages, le staphylocoque trouve, dans cette anfractuosité, un lieu propice à son développement. Toute les races de staphylocoques s'y rencontrent : staphylococcus, aureus, staphylococcus albus et staphylococcus citreus. Maggiora et Gradenigo ont prétendu que c'était le staphylocoque doré que l'on rencontrait le plus souvent dans les furoncles du conduit auditif, puis venaient ensuite le blanc et enfin le citrin. Mais Rodet et Courmont ont montré par l'action commune exercée sur les trois types par la sensibilisatrice du sérum d'animaux immunisés avec l'un des deux, qu'il ne s'agissait en réalité que de trois variétés d'une même espèce.

Parfois, avec le staphylocoque, se trouvent associés d'au-

tres microbes comme le streptocoque, le pyocyanique, etc., mais ces microbes ne sont pour ainsi dire que des témoins de l'infection, car l'agent causal du furoncle est le staphylocoque.

Parmi les autres staphylococcies que l'on rencontre en oto-rhino-laryngologie, nous devons citer les phlegmons de l'amygdale. Mais là, bien souvent on trouve également une suppuration polymicrobienne.

Enfin, il arrive qu'assez souvent des malades atteints de sycosis viennent consulter dans les services de spécialité. C'est pourquoi nous avons eu l'occasion de traiter quelques-uns de ces malades.

Mais l'objet de ce travail a eu surtout comme but le traitement des otites externes furonculeuses par le bactériophage et ce n'est qu'accessoirement que nous lui avons joint celui de quelques autres affections staphylococciques.

Jusqu'à présent, malheureusement, ce n'est qu'aux *manifestations staphylococciques pures* et non associées à d'autres microbes que l'on peut demander au bactériophage d'avoir une action sur elles.

CONDUITE GÉNÉRALE DU TRAITEMENT PAR LE BACTÉRIOPHAGE DANS L'OTITE EXTERNE FURONCULEUSE

I. — ESSAI DE LYSÉ PRÉALABLE

Avant d'entreprendre un traitement par le bactériophage, il est indiqué et rationnel de constater en présence de quel microbe on se trouve et si le microbe en question est lysable par le bactériophage.

Nous avons toujours appliqué cette règle dans les infections où il nous était possible de le faire : otite moyenne à staphylocoques, folliculite nasale, sycosis, petits abcès de la face, phlegmons de l'amygdale. Malheureusement, il nous était impossible de pratiquer cette recherche de la lyse préalable pour l'otite externe furonculaire. Deux raisons s'y opposaient. En effet, d'une part l'évolution assez rapide de l'infection nous empêchait de pratiquer cet examen qui demande au moins quarante-huit heures, puisqu'il comporte deux opérations successives : la culture, puis la lyse du microbe. D'autre part, l'incision ou la ponction du furoncle pour prélever du pus enlevait d'emblée tout intérêt à l'interprétation du traitement par le bactériophage. Ce n'est que dans quelques cas très exceptionnels que nous avons pu pratiquer l'ensemencement et la lyse du microbe en cause. D'ailleurs, en pratique, dans l'otite externe furonculaire, on a toujours affaire à du staphylocoque et comme, d'autre part, le bactériophage que nous possédions était très actif et polyvalent, cette recherche devenait presque négligeable. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il existe des staphylocoques qui ne sont pas lysables par le bactériophage.

II. — TRAITEMENT

Nous avons combiné deux modes de traitement : le traitement local et le traitement général par injections sous-cutanées.

a) **Traitement local**

Dans tous les cas, où nous avons fait des applications thérapeutiques de bactériophage, nous avons toujours pratiqué un traitement local : bains d'oreille et applications de mèches imbibées de bactériophage dans les otites moyennes, mèches nasales dans les folliculites nasaires, attouchements répétés avec de petits tampons imprégnés de bactériophage dans le sycosis, gargarismes ou bains de bouche avec du bactériophage dans les phlegmons à staphylocoques de l'amygdale. Nous considérons ce traitement local comme indispensable.

Dans l'otite externe furoncleuse, voici le traitement local suivi par nous :

Une ampoule de 5 à 10 centimètres cubes de bactériolage est vidée de son contenu dans une capsule stérile pour servir à l'imprégnation des porte-cotons et des mèches.

Le conduit auditif du malade est soigneusement nettoyé avec ces porte-cotons. On évite, dans le nettoyage, de presser les furoncles pour n'en point faire sortir les bourbillons.

Presque toujours, nous avons pratiqué une légère éraillure du conduit auditif assez distante du furoncle pour n'en point provoquer l'ouverture. Cette éraillure avait pour but de faciliter une pénétration plus active du bactériophage aux approches du foyer de suppuration. Nous sommes persuadés que plus le bactériophage est mis *au contact du foyer de suppuration*, plus on augmente les chances d'une guérison rapide. Dans certains cas que nous n'avons pas rapporté parce qu'ils ne répondaient pas au but démonstratif de l'action du bactériophage, nous avons incisé les furoncles sans en exprimer les bourbillons et nous contentant simplement de faire des pansements locaux de bactériophage, nous avons pu constater une guérison excessivement rapide

de la furonculose en vingt-quatre heures. Un jour après le début du traitement, les furoncles complètement affaissés étaient en voie de cicatrisation. D'autre part, nous rapportons le cas d'un malade atteint de furonculose généralisée qui, en plus d'otite externe bilatérale, avait un énorme anthrax du cou. Nous pratiquâmes directement dans l'anthrax des injections de bactériophage qui amenèrent en quatre jours la guérison complète de celui-ci. Le traitement local nous semble donc capital. C'est de lui que dépend en grande partie la rapidité de la guérison. L'idéal serait de renouveler ce traitement par des applications fréquentes de mèches imprégnées de bactériophage mises le plus possible en contact avec la lésion inflammatoire ou suppurative.

Nous aurions pu injecter directement du bactériophage dans le furoncle, mais nous n'avons employé cette méthode qu'exceptionnellement, car elle présente à notre avis deux inconvénients :

1^o C'est une méthode excessivement douloureuse du fait même qu'elle augmente la tension des tissus, et pour qui connaît les douleurs déjà vives de l'otite externe, il ne semble nullement indiqué d'accroître la souffrance du malade, même momentanément.

2^o On risque, par un procédé mécanique de faire éclater le furoncle, d'en chasser le pus et de ne pas laisser à la seule action du bactériophage son rôle thérapeutique.

C'est pourquoi nous nous sommes contentés de pratiquer une simple éraillure du conduit auditif à proximité du furoncle. Cette méthode nous semblait plus démonstrative.

Après avoir pratiqué cette petite éraillure nous avons souvent instillé quelques gouttes du principe lytique dans le conduit auditif et nous avons mis en place une mèche largement imprégnée de bactériophage. Nous avons toujours demandé à nos malades de revenir nous voir au bout de vingt-quatre heures pour retirer la mèche et pour constater leur état local. Le traitement local peut être continué sans inconvénient pendant plusieurs jours.

b) Traitement général

Au traitement local, nous adjoignons un traitement général qui consiste en une, deux ou trois injections de bactériophage. Nous n'avons jamais dépassé le nombre de trois injections. Les quantités de liquide injecté varient suivant les cas, l'âge et l'état du sujet, entre un demi et trois centimètres cubes. La première fois il convient de ne pas injecter une dose supérieure à 2 centimètres pour tâter la susceptibilité du malade. C'est là une simple précaution, car dans les très nombreux cas (plus de 50) que nous avons traités, nous n'avons enregistré qu'une seule fois une réaction générale marquée. (D'ailleurs, il ne s'agissait pas d'une otite externe, mais de sycosis).

Les injections doivent être pratiquées à courts intervalles toutes les vingt-quatre heures. Peut-être même y aurait-il avantage à les rapprocher pour obtenir un résultat plus rapide. Nous conseillons la voie sous-cutanée sur la face externe de la cuisse. Nous la préférons à la voie intra-musculaire.

Mais il est une règle que nous considérons jusqu'à présent comme capitale dans le traitement général et sur laquelle nous devons insister : C'est que *dans un traitement par le bactériophage, il ne faut pas dépasser un certain nombre d'injections (3 ou 4 maximum) sous peine de voir se développer chez l'individu un sérum antibactériophage doué, comme nous l'avons déjà dit, de propriétés antilytiques. On obtiendrait une immunisation contre le bactériophage, c'est-à-dire une sensibilité de l'individu envers le staphylocoque et l'effet obtenu pourrait être l'opposé de celui que l'on recherche. Le sérum antibactériophage est un sérum sensibilisant.*

Quoi qu'il en soit, le traitement par le bactériophage doit être un traitement rapide et s'il ne donne aucun résultat en peu de temps, il ne faut pas le poursuivre, on doit l'abandonner.

Bien souvent, l'effet thérapeutique était si rapidement obtenu, que nous nous sommes contentés de ne faire qu'une injection sous-cutanée de bactériophage, continuant seulement le traitement local pendant un ou deux jours.

OBSERVATIONS

Nous avons traité trente-sept cas d'otites externes circonscrites, par le bactériophage. Nous classons nos observations en trois catégories.

Nous avons pris comme base d'appréciation le temps, la rapidité avec laquelle l'otite externe guérissait sous l'influence du traitement.

Dans une première catégorie nous rangeons les cas que nous considérons comme des *succès thérapeutiques*, c'est-à-dire ceux qui ont guéri en moins de quatre jours. Trente et une observations de ce genre ont été réunies par nous. Nous n'en publions que quinze choisies parmi elles, car toutes ces observations se ressemblent plus ou moins et une telle publication serait fastidieuse.

Dans une deuxième catégorie nous classons les résultats moins brillants, ceux que nous considérons comme *douteux*. Nous admettons comme résultats douteux ceux dont la guérison n'a été observée qu'après plus de quatre jours de traitement, quatre cas répondent à cette catégorie. Nous les publions tous les quatre.

Enfin, dans une troisième catégorie, nous rangeons les cas que nous considérons comme des *échecs*, c'est-à-dire ceux qui, après un traitement de dix jours environ, n'ont donné aucun résultat. Nous n'avons observé que deux cas semblables. Nous les publions tous les deux.

Enfin, à ces observations relatives à l'otite externe, nous ajouterons les résultats obtenus parmi les affections à staphylocoques que nous avons pu traiter en oto-rhino-laryngologie par le bactériophage.

C'est dans un but comparatif que nous publions ces quelques autres résultats.

I. — OTITE EXTERNE CIRCONSCRITE

1^o Succès thérapeutiques

Nous avons réuni trente et une observations qui peuvent rentrer dans cette catégorie ; nous n'en rapporterons ici que quinze.

I

D..., Jean, 7 ans.

Soigné antérieurement pour une otite moyenne droite consécutive à une rougeole. Actuellement l'otite moyenne est guérie. Mais l'enfant revient à l'hôpital pour une poussée de furonculose au niveau de la face, du cou et du conduit auditif droit. L'otite externe date de deux jours et est constituée par deux furoncles à l'entrée du conduit. Les douleurs sont très violentes et l'enfant se laisse difficilement examiner.

L'enfant est vu, pour la première fois, le 20 février.

20 février. — On éraille légèrement les furoncles du conduit et l'on met en place une mèche imprégnée de bactériophage. On attouche également avec du bactériophage les furoncles de la face et du cou et l'on injecte au niveau de la cuisse un demi-centimètre cube de bactériophage.

21 février. — Assèchement complet des furoncles de la face et du cou qui se sont complètement affaîssés. Au niveau de l'oreille il persiste encore un furoncle. L'injection sous-cutanée n'a donné lieu à aucune réaction générale. Il y a peu de rougeur au niveau de la piqûre. Devant la rapidité du résultat on arrête le traitement général. Le traitement local est seul continué.

23 février. — L'enfant n'a plus de furoncles en évolution, ils se sont tous asséchés. Le dernier furoncle du conduit s'est également flétri. On arrête également le traitement local.

Guérison en trois jours.

II

T..., Joséphine, 23 ans.

Depuis l'été 1923, présente une légère otite externe diffuse des deux conduits avec, de temps en temps, de tous petits furoncles.

En janvier 1925, furoncle plus important du conduit gauche.

10 février. — Apparition d'un furoncle dans le conduit auditif droit. Douleurs très vives avec irradiation dans tout le côté droit de la face. Insomnie, impossibilité d'ouvrir la bouche.

Ce premier furoncle fut incisé et traité au nitrate d'argent. Dans les jours qui suivent apparition dans tout le conduit de nouveaux

furoncles. Douleurs très intenses. Nous voyons, pour la première fois, la malade le 16 février.

16 février. — Traitement local habituel par éraillure et pansement et injection sous-cutanée d'un centimètre cube de bactériophage. Six heures après la malade a constaté une amélioration très sensible. Les douleurs s'atténuent. La malade a pu dormir toute la nuit.

17 février. — Grosse amélioration, les furoncles se flétrissent. Pas de réaction locale ni générale à l'injection. On refait une nouvelle injection de 2 centimètres cubes et un pansement local habituel.

18 février. — Les furoncles sont affaiblis ; on explore le conduit au stylet très facilement sans éveiller la moindre douleur. L'injection précédente de bactériophage a donné lieu à une légère réaction douloureuse au niveau de la cuisse, mais à aucune réaction générale. On continue seulement le traitement local.

19 février. — Guérison complète. On mobilise le pavillon de l'oreille dans tous les sens.

Guérison en trois jours.

III

B..., Reine, 25 ans.

2 mars. — Furonculose importante du conduit auditif droit datant de quinze jours, très douloureuse, empêchant la malade de dormir. A plusieurs reprises les furoncles furent incisés et traités par des pansements à la glycérine phéniquée. Actuellement œdème assez important du tragus qui est rouge, chaud et très douloureux. La réaction œdémateuse s'étend vers la joue et la région sous angulo-maxillaire, on peut à peine toucher le pavillon de l'oreille. Le conduit est rouge, boursoufflé avec trois furoncles non suppurés qui obstruent la lumière du conduit.

Pansement local par application de mèche imprégnée de bactériophage et injection sous-cutanée d'un centimètre cube de bactériophage.

3 mars. — Aucune réaction générale à l'injection, mais la malade accuse une très légère douleur au niveau de l'injection, sans rougeur.

La malade a pu dormir pour la première fois après 15 jours. Disparition des douleurs spontanées. Localement, grosse amélioration. Disparition de l'œdème, de la rougeur du tragus et des régions situées en avant et en bas de lui. Le pavillon peut être palpé sans éveiller de douleur. Le conduit n'est plus boursoufflé. Il est encore légèrement rouge et à peine douloureux, on introduit facilement un spéculum et l'on voit le tympan.

Traitement local habituel et injection de 2 centimètres cubes et demi.

5 mars. — Guérison complète. La deuxième injection cependant a donné lieu à une réaction locale douloureuse qui a empêché la malade de venir plus tôt à l'hôpital. Pas de réaction générale.

Guérison en trois jours.

IV

N..., Ernest, 14 ans et demi.

3 mars. — Furonculose du conduit et du pavillon gauche. Début il y a dix jours par un petit furoncle à l'entrée du conduit. Depuis lors, nombreux furoncles au niveau du conduit, de la conque et du tragus. Elancements violents. Dort mal, depuis trois jours. Actuellement, gros furoncle non suppuré au niveau du tragus, lequel est rouge et œdédié. Trois furoncles dans la conque dont un suppuré. Un furoncle sur le lobule. Le conduit est complètement obstrué. Grosse lymphangite du pavillon, lequel est augmenté de volume et donne l'impression d'être déjeté. La lymphangite et l'œdème se propagent à la région mastoïdienne. Adénopathie prélobulaire. Eraillure et mèche de bactériophage au niveau du conduit. Pansement du pavillon avec des petites compresses imprégnées de bactériophage, injection sous-cutanée de un centimètre cube et demi.

4 mars. — Très grosse amélioration. Disparition de la lymphangite du pavillon qui a repris son volume normal. Disparition des douleurs spontanées. Le malade a pu dormir. Très légère douleur encore à la traction du pavillon. Les furoncles de la conque et du tragus sont flétris et presque complètement asséchés. Il n'y a plus la moindre inflammation. Le conduit est dégagé et a une bonne lumière. Il est encore un peu enflammé. Aucune réaction locale ni générale à l'injection.

Traitement identique à celui de la veille.

5 mars. — Très bon état du pavillon. Résorption complète des furoncles à l'exception de celui du lobule dont on voit une gouttelette de pus sous l'épiderme. Bonne lumière du conduit qui est à peine douloureux. Aucune réaction au traitement. Pansements comme les jours précédents. Pas de traitement général.

Revu le 7 mars complètement guéri. On note une légère desquamation du conduit et du pavillon.

Guérison en quatre jours.

V

R..., Emile, 39 ans.

Furonculose à rechute du conduit auditif gauche. Soigné depuis décembre 1924. Présente en plus une otite moyenne du même côté.

Vu pour la première fois le 10 mars, avec un conduit obstrué, boursoufflé, mais relativement peu douloureux. On éraille et fait

saigner le conduit. Mise en place d'une mèche de bactériophage et injection de un centimètre cube et demi de bactériophage.

11 mars. — Le conduit est moins boursoufflé. On voit l'écoulement venant de la caisse.

Aucune réaction locale ni générale à l'injection. Traitement identique à celui de la veille.

12 mars. — Guérison de la furonculose du conduit. L'otite moyenne ne semble pas avoir été influencée par le traitement par le bactériophage. L'examen de son pus montre la présence de staphylocoques et de streptocoques. Cet écoulement est traité par la suite par des bains d'eau oxygénée.

Guérison de la furonculose en trois jours.

VI

C..., Marcel, 34 ans.

Furonculose du conduit gauche traitée sans succès depuis le 16 mars, alternativement par la glycérine et le nitrate d'argent.

Vu pour la première fois le 6 avril. Le malade présente un nouveau furoncle sur la paroi inférieure du conduit gauche. Traitement local et général habituel.

7 avril. — Le furoncle est guéri et complètement aplati. Les douleurs ont disparu très rapidement. Aucune réaction locale ou générale à l'injection.

Pansement local seulement.

8 avril. — Complètement guéri. Guérison en deux jours.

VII

M..., Raymond, 5 ans.

Traité depuis le 1^{er} avril pour une otite moyenne aiguë droite consécutive à une rougeole. Le pus de l'otite renferme en proportion sensiblement égale des streptocoques et des staphylocoques.

9 avril. — Un furoncle se développe sur la paroi inférieure du conduit droit, très douloureux. Traitement local habituel et injection d'un demi centimètre cube de bactériophage.

10 avril. — Très bon état du furoncle complètement affaissé, non douloureux. Pas de réaction à la piqûre. Nouvelle mèche imprégnée de bactériophage dans le conduit et injection de trois quarts de centimètre cube de bactériophage.

11 avril. — Furoncle complètement guéri. Aucune réaction locale ou générale au traitement. L'otite moyenne persiste.

Guérison de l'otite externe en deux jours.

VIII

L..., Lucien, 34 mois.

8 avril. — Furoncle de la paroi supérieure du conduit auditif droit. Douleur vive et insomnie.

Traitement local habituel et injection de un quart de centimètre cube de bactériophage.

9 avril. — Bon état. Aucune réaction locale ni générale. Nouveau traitement local et injection de un demi-centimètre cube de bactériophage.

10 avril. — Guérison complète sans réaction locale ou générale. Guérison en deux jours.

IX

L..., Léone, 20 ans.

24 avril. — Furonculose du conduit auditif droit au niveau de la paroi antérieure, accompagné d'un petit bouchon de cérumen que l'on enlève. Furoncle très douloureux, non encore suppuré, mais donnant lieu à une réaction prétragienne importante.

Traitement local habituel et injection sous-cutanée de un centimètre cube de bactériophage.

25 avril. — L'injection de bactériophage a donné lieu à une réaction locale erythémateuse et douloureuse. Le furoncle est aplati, il n'est plus douloureux, la réaction prétragienne a disparu.

Traitement local seulement.

27 avril. — La malade n'a pas été vue le 26 avril, qui était un dimanche, mais elle affirme qu'elle était complètement guérie à cette date.

Guérison en deux jours.

X

G..., Marthe, 48 ans.

1^{er} mai. — Petit furoncle du conduit auditif droit (paroi postérieure). Très douloureux. Mais devant la bénignité de la lésion on se contente du traitement local.

2 mai. — Furoncle complètement guéri. Diminution des douleurs, deux heures après la mise en place de la mèche. Actuellement, on ne voit plus de furoncle. On en devine seulement la trace par un petit point rouge complètement indolore sur la paroi postérieure.

Cas bénin guéri en 24 heures.

XI

R..., Lucien, 29 ans.

Soigné depuis quelques jours pour amygdalite et otite moyenne chronique gauche.

6 mai. — Vu pour la première fois, le malade présente à ce moment un furoncle du conduit droit, non suppuré.

Traitement local habituel et injection de un centimètre cube de bactériophage.

7 mai. — L'otite externe furonculaire est complètement guérie. Le malade a présenté une réaction locale douloureuse et érythémateuse au niveau de l'injection. Le traitement général par le bactériophage ne semble avoir eu aucune influence heureuse sur l'amygdalite et sur l'otite moyenne chronique gauche.

Guérison de l'otite externe en 24 heures.

XII

G..., Giovacchino, 23 ans.

26 mai. — Multiples furoncles du conduit auditif gauche obstruant complètement la lumière du conduit. Douleurs assez vives.

Traitement local habituel. De plus on injecte au niveau des furoncles quelques gouttes de bactériophage. Mais ce mode de traitement est supporté avec douleur. Malgré l'importance des lésions on ne fait pas de traitement général.

27 mai. — Etat local excellent. Disparition des douleurs six heures après le traitement. La lumière du conduit est presque complètement dégagée. Les furoncles sont affaissés. Il n'y a pas de pus. On constate seulement trois petits points rouges à l'endroit où les furoncles étaient accumulés la veille.

Traitement local par badigeonnage du conduit et mèche.

28 mai. — Un tout petit point furonculaire persiste encore sur la paroi inférieure du conduit. Traitement local habituel.

29 mai. — Guérison complète. Guérison en trois jours.

XIII

G... François, 25 ans.

Soigné depuis le 23 juin pour otite moyenne aiguë bilatérale à staphylocoques et à streptocoques, compliquée d'otite externe diffuse. Le 27 juin apparition de furoncles dans les deux conduits.

29 juin. — Nombreux et douloureux furoncles des deux conduits et des conques. L'otite moyenne bilatérale laisse écouler un pus assez abondant.

Traitement : nettoyage soigné des deux conduits. Les deux oreilles sont baignées de bactériophage. Puis, mise en place de deux mèches.

ches de bactériophage après éraillure des deux conduits. Injection de un centimètre cube et demi de bactériophage.

30 juin. — Très grosse amélioration au niveau de l'oreille gauche. Il persiste encore quelques lésions superficielles au niveau de la conque.

A droite, deux petits furoncles persistent encore, mais en voie d'amélioration.

Aucune réaction locale ou générale à l'injection. Traitement local comme précédemment et injection de deux centimètres cubes de bactériophage.

1^{er} juillet. — Très bon état, disparition des furoncles. Cependant l'otite moyenne bilatérale persiste comme antérieurement, on voit un pus assez abondant qui provient des deux caisses.

XIV

G..., Pauline, 40 ans.

26 juin. — Furoncles récidivants au niveau du conduit auditif gauche depuis 18 mois. Actuellement très nombreux et douloureux furoncles à divers stades d'évolution. Traitement local habituel par pansement au bactériophage après légère éraillure des furoncles et injection sous-cutanée de un centimètre cube et demi de bactériophage.

L'injection de bactériophage a donné lieu à une réaction locale douloureuse, importante, qui a empêché la malade de venir consulter avant le 29 Juin.

29 juin. — Très bon état. Disparition de tous les furoncles à l'exception d'un tout petit. Les douleurs d'oreilles ont disparu dix heures après le début du traitement.

Traitement local par pansement au bactériophage.

30 juin. — Il ne reste plus de trace de furoncles.

Guérison complète en quatre jours.

XV

P..., Marcel, 69 ans.

4 septembre. — Furonculose généralisée en évolution depuis douze jours. Multiples furoncles de la face, de la poitrine, du dos et des aisselles. Gros anthrax du volume d'un œuf de poule au niveau de la nuque traité sans résultat jusqu'alors par des pulvérisations antiseptiques. Grosse induration et très nombreux cratères. Furoncles des deux conduits auditifs et des deux tragus.

Traitement local habituel pour les furoncles des conduits auditifs. L'anthrax est traité par des injections directes et une couronne d'injections de bactériophage autour de la lésion. Au total, 3 centimètres cubes sont injectés. On fait un pansement avec des compresses

imprégnées de bactériophage. De plus, on injecte 1 centimètre cube et demi de bactériophage au niveau de la cuisse.

5 septembre. — Les injections de bactériophage n'ont amené aucune réaction locale ou générale. On constate une amélioration considérable de l'anthrax. Le volume de celui-ci a diminué de moitié. Les phénomènes douloureux et inflammatoires sont très atténués. Le pus se résorbe. Grande amélioration également des furoncles des deux oreilles. Un gros furoncle du tragus est complètement asséché. Les autres furoncles, ceux de la poitrine, de la face, etc., qui n'ont pas eu de traitement local, se flétrissent également.

Nouveau traitement local des furoncles de l'oreille et de l'anthrax comme précédemment. Injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de bactériophage.

6 septembre (dimanche), le malade n'a pas été vu.

7 septembre. — Aucune réaction locale ou générale aux injections de bactériophage.

L'anthrax est affaibli. On ne fait pas sortir le moindre bourbillon lorsqu'on le presse. La douleur n'existe plus. Il persiste encore une légère induration des tissus sous-jacents. Bon état des conduits auditifs. Un petit furoncle persiste cependant dans le conduit droit.

Les furoncles à distance sont presque complètement asséchés.

Traitement comme précédemment de l'anthrax. Traitement habituel des deux otites externes. Dernière injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de bactériophage.

8 septembre. — Tous les furoncles sont guéris, y compris ceux des deux oreilles. L'anthrax est complètement asséché. Dernier pansement au bactériophage de l'anthrax.

9 septembre. — Guérison complète. Le traitement est arrêté.

Guérison en quatre jours d'une furunculose généralisée avec otite circonscrite et anthrax.

En résumé, nous avons réuni trente et un cas où la guérison s'observe entre vingt-quatre heures et quatre jours.

2^o Cas douteux

I

M..., Blanche, 16 ans.

Après avoir tenté vainement d'enlever un bouchon de cérumen de son conduit auditif gauche, la malade est prise quelques jours après de violentes douleurs au niveau de son oreille.

17 mars. — Depuis quinze jours la malade dort mal et souffre énormément. Le conduit gauche est obstrué par deux furoncles situés l'un en arrière de l'autre sur la paroi postérieure. On suppose qu'en arrière d'eux se trouve un bouchon de cérumen.

Traitement local par bain et mèche imprégnée de bactériophage.
Traitement général par injection de 2 centimètres cubes de bactériophage au niveau de la face externe de la cuisse.

18 mars. — Violente réaction douloureuse à l'injection de bactériophage avec une certaine impotence du membre inférieur. Au niveau de la piqûre aucune rougeur, mais très vive sensibilité. Aucune réaction générale.

La malade a moins souffert de son oreille. Elle a pu dormir. Mais localement, on ne constate pas d'amélioration. Les deux furoncles sont toujours très douloureux à l'exploration et ils empêchent l'ablation du bouchon de cérumen.

Traitement local comme précédemment avec éraillure du conduit. On suspend le traitement général qui a donné une trop violente réaction douloureuse.

19 mars. — La réaction douloureuse au niveau de la cuisse a disparu.

Oreille : la douleur spontanée a diminué. Un furoncle est en voie de résolution. Mais il persiste toujours un furoncle en arrière de celui-ci. Un nouveau furoncle est en voie de formation au niveau de la paroi supérieure.

Traitement local habituel.

20 mars. — Pas d'amélioration.

21 mars. — La malade semble souffrir un peu moins. Le bouchon de cérumen irrite constamment la paroi du conduit. Il est impossible d'enlever ce bouchon à cause du gonflement du conduit et des douleurs violentes que l'on éveille en cherchant à le mobiliser. On y parvient cependant sous chlorure d'éthyle et à la curette. On reprend les pansements au bactériophage.

23 mars. — Amélioration très sensible du furoncle. Cependant, derrière le bouchon enlevé on constate la présence d'une otite moyenne. L'examen du pus de celle-ci y décèle la présence de staphylocoques et de streptocoques. On continue les pansements au bactériophage.

25 mars. — Amélioration de l'état du conduit.

26 mars. — Guérison des furoncles, mais l'otite moyenne persiste.

En somme, otite externe furonculaire chez une malade atteinte d'otite moyenne et entretenue par la présence d'un bouchon de cérumen qui irritait le conduit. Le traitement ne pouvait donner de résultat qu'après l'ablation de ce bouchon.

II

D..., Isabelle, 51 ans.

Fait avec une grande fréquence des furoncles des conduits auditifs et des orifices narinaux. A été traitée il y a six mois par la vaccinothérapie (vaccin antistaphylococcique de l'Institut Pasteur).

Vue pour la première fois le 11 mai.

Furoncle à son début du conduit auditif droit, rouge, tendu, douloureux, non suppuré. Traitement local habituel et injection sous-cutanée de un centimètre cube de bactériophage.

12 mai. — Grosse diminution du volume du furoncle qui est moins douloureux et devenu mou, mais qui reste encore un peu rouge. L'injection faite la veille n'a donné lieu à aucune réaction locale ou générale.

13 mai. — La guérison semble complète.

18 mai. — La malade revient avec un volumineux furoncle obstruant complètement le conduit et faisant même saillie à l'extérieur. Quelques gouttes de bactériophage sont injectées à l'intérieur du furoncle. Pansement local au bactériophage.

19 mai. — Le furoncle est moins tendu que la veille et surtout moins douloureux. On le ponctionne à la seringue. On en retire un pus relativement fluide (ce pus estensemencé sur bouillon). Il s'agit de staphylocoques. L'épreuve de la lyse a montré dans les jours suivants qu'elle se faisait d'une manière incomplète et très lente).

Traitement local au bactériophage par mise en place d'une mèche.

20 mai. — Affaissement presque complet du furoncle. On voit nettement la membrane tympanique. Cependant il y a encore un peu d'infiltration du conduit, mais pas de pus.

Traitement local.

21 mai. — Guérison.

En somme, otite externe furonculaire mal influencée par le traitement puisque l'on a pu observer une rechute au bout de quelques jours. D'ailleurs, l'épreuve de la lyse qui a été pratiquée a montré que celle-ci était imparfaite.

III

M... Henri, 48 ans.

19 mai. — Présente une otite moyenne aiguë droite à staphylocoques et pneumocoques. Cette otite moyenne date de cinq jours et s'est compliquée depuis deux jours d'otite furonculaire du conduit.

Traitement local ordinaire et injection de un centimètre cube de bactériophage.

Le traitement est poursuivi comme habituellement pendant trois jours. On ne constate pas d'amélioration de la furonculose du conduit. Au contraire on signale le développement de deux nouveaux furoncles. On poursuit néanmoins le traitement local. L'épreuve de la lyse n'a pu être menée à bonne fin en raison de l'écoulement de l'otite moyenne qui contenait des pneumocoques et qui empêchait l'interprétation. Au bout de six jours de traitement local au bactériophage, on constate une amélioration de l'otite furonculaire.

L'otite moyenne persiste.

En somme, résultat très douteux, quant à la guérison en neuf jours d'une otite externe consécutive à une otite moyenne à staphylocoques et pneumocoques.

IV

T..., Jeanne, 26 ans.

7 septembre. — Traitée depuis dix jours pour une furonculose importante des deux conduits auditifs par des bouillons, vaccins locaux et par injections sous-cutanées de stock-vaccin antistaphylococcique. Celles-ci donnèrent deux réactions de choc avec fièvre à 39°, mais aucune amélioration de la furonculose.

Vue le 7 septembre pour la première fois, avec de très nombreux furoncles des deux conduits donnant lieu à des douleurs très violentes et de l'insomnie.

Traitement local habituel au bactériophage et injection sous-cutanée de un centimètre cube.

8 septembre. — Aucune réaction locale ou générale à l'injection, mais pas d'amélioration sensible. Traitement local et injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de bactériophage. On ne note pas d'amélioration.

9 septembre. — Aucune réaction à l'injection en dehors d'une légère rougeur locale. Pas d'amélioration. On note au contraire de nouveaux furoncles en évolution. Traitement local.

10 septembre. — On est obligé d'inciser un volumineux furoncle du conduit auditif gauche. Pansement au bactériophage. On apprend que la malade prend des cachets de quinquina. On lui fait cesser ce traitement.

12 septembre. — On constate une amélioration très nette de l'état des deux conduits. On continue le traitement local.

14 septembre. — Bon état. Guérison. Le traitement est arrêté. Guérison en une semaine d'une otite furonculaire bilatérale chez une malade qui se traitait en même temps avec des comprimés de quinquina. On sait que certains auteurs ont prétendu que la quinine était une contre-indication à l'action du bactériophage.

3° Echecs

I

B... Eugène, 42 ans.

29 juin. — Depuis 1920, furonculose à récidence au niveau des deux conduits auditifs, du pourtour narinaire, des bras, du dos, etc... Mauvais état général. Pleurésie, fièvre tous les soirs. Traité en Mars 1925 par des vaccins antistaphylococciques, avec un assez bon résultat momentané. Actuellement, depuis trois jours nouvelle poussée de furonculose au niveau des conduits auditifs et du lobule du nez. Le pus n'est pas encore collecté.

Traitement local par le bactériophage au niveau des oreilles et du nez. Injection de un centimètre cube de bactériophage.

30 juin. — Aucune réaction à l'injection. Mais la furonculose n'a pas été améliorée. Au contraire on note l'évolution de nouveaux furoncles.

Le traitement local fut poursuivi sans succès pendant douze jours. Il n'avait sur l'évolution des furoncles aucune influence. Un essai de lyse fut tenté sur les staphylocoques. Après quatre jours, la lyse n'avait pas encore eu lieu. On se trouvait là sans doute en présence de staphylocoques non lysables par le bactériophage. Il faut signaler également qu'il s'agissait d'une infection passée à la chronicité.

II

C... Raymond, 25 ans.

Furonculose à récidence des deux conduits auditifs depuis dix-huit mois. Nouvelle poussée le 4 septembre. Les deux conduits sont infectés. Le malade fut d'abord traité par la glycérine phéniquée et par l'incision des furoncles. Aucun résultat. Vu le 7 septembre pour la première fois. Le traitement habituel au bactériophage est entrepris. Les injections sous-cutanées ne donnèrent aucune réaction. Mais le traitement local et général ne donnèrent aucun résultat. On constatait l'évolution de nouveaux furoncles qu'on était obligé d'inciser et le traitement ne fut pas poursuivi après dix jours. Le bactériophage était sans influence.

II. — LE BACTÉRIOPHAGE DANS LE TRAITEMENT DE QUELQUES AUTRES INFECTIONS A STAPHYLOCOQUES OBSERVÉES EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE.

Les infections à staphylocoques sans association d'autres germes sont relativement rares en oto-rhino-laryngologie. Nous en avons traité quelques-unes et nous en donnons ici les résultats pour les confronter avec ceux obtenus dans l'otite externe furonculeuse et pour nous permettre d'avoir une opinion plus fondée sur ce mode de traitement.

I. **Furonculose nasale.** — Quatre cas furent traités, dont trois avec succès très rapide (guérison en deux ou trois jours) et un échec.

II. Folliculite narinaire. — Cinq cas furent traités dont deux avec succès et trois avec échec. Il est à noter qu'il s'agit là d'une infection particulièrement récidivante et chronique. Les deux cas cités comme succès ne furent obtenus qu'après une dizaine de jours de traitement local.

Dans les trois autres cas, malgré des pansements et attouchements fréquemment renouvelés de bactériophage et après des améliorations passagères très évidentes, nous ne pûmes empêcher des récidives qui survenaient de quinze jours à un mois après le traitement.

III. Otite moyenne aiguë. — Plusieurs otites externes furonculeuses que nous avons soignées n'étaient que des complications d'otite moyenne aiguë. Toutes celles-là dont nous avons examiné le pus n'étaient pas à staphylocoques purs. Il y avait toujours association microbienne de streptocoques ou de pneumocoques. Dans ces cas, nous n'avons jamais constaté d'influence heureuse du bactériophage sur l'évolution de ces otites moyennes. Nous avons, par contre observé deux otites moyennes où le pus ne contenait que du staphylocoque.

Dans les deux cas, nous avons fait l'épreuve de la lyse. Dans le premier cas, elle se faisait mal. Nous avons cependant entrepris un traitement par le bactériophage, consistant en bains d'oreilles, applications de mèche imbibée de bactériophage et injection sous-cutanée du principe lytique. Ce traitement fut sans influence sur l'évolution de la maladie. Dans le deuxième cas, nous avons obtenu un résultat particulièrement remarquable. La lyse microbienne se faisait d'ailleurs rapidement en quelques heures. Après un traitement local, comme dans le cas précédent, et deux injections sous-cutanées de deux centimètres cubes de bactériophage on constatait, après deux jours, que l'écoulement d'oreille, qui était très abondant, avait complètement disparu, de même que les douleurs légères que ressentait la malade sur le bord antérieur de sa mastoïde. Deux jours après le tympan se cicatrisait et redevenait à peu près normal d'aspect, très légèrement rosé.

Ce cas intéressant, malheureusement unique, ne nous permet pas d'avoir une opinion sur la valeur du bactério-

phage comme mode de traitement dans les otites moyennes à staphylocoques.

IV. Rhinite muco-purulente à staphylocoques. — Nous n'avons observé qu'un cas de ce genre. Le traitement par mise en place de mèches imprégnées de bactériophage ne donna aucun résultat appréciable. Il s'agissait là également d'une affection chronique avec quelques lésions d'ethmoïdite.

V. Phlegmons de l'amygdale. — Nous avons traité deux cas de phlegmons de l'amygdale par le bactériophage et qui furent heureusement influencés.

VI. Sycosis. — Sept cas de sycosis à staphylocoques ont été traités par nous. Nous avons eu trois succès et quatre échecs. Dans un cas qui était très important au point de vue des lésions, nous obtînmes un très beau résultat. L'assèchement et la disparition de celles-ci furent très rapides, en une semaine. Nous devons signaler que, dans ce cas, les injections sous-cutanées de bactériophage donnèrent lieu, les deux premières fois, à une réaction générale importante avec fièvre à 39°8. A la troisième injection le malade n'eut aucune réaction. C'est la seule fois que nous avons observé une réaction générale, à la suite d'une injection de bactériophage.

Le nombre des échecs dans le traitement du sycosis est plus important que celui des succès. Mais c'est là une affection essentiellement chronique.

LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT

Les résultats que nous avons obtenus dans le traitement de l'otite externe furonculaire par le bactériophage sont des plus encourageants. Cette nouvelle méthode de traitement doit prendre sa place à côté des autres modes de traitement utilisés jusqu'alors. Nous pensons que souvent même elle est supérieure aux autres traitements et notamment à la vaccinothérapie, soit par injections de vaccins antistaphylococciques, soit par applications de bouillon-vaccins. Nous devons ajouter que ces deux méthodes ne se contre-indiquent pas et que s'il y a échec du traitement par le bactériophage, on peut avoir recours à la vaccinothérapie.

Sur trente-sept cas d'otite externe furonculaire traités par le bactériophage, nous avons eu trente et un succès, quatre résultats douteux et deux échecs. Nous n'avons pas publié tous les cas traités avec succès, car une telle publication eut été, à la longue, sans intérêt, les observations se calquant les unes sur les autres. Nous avons, par contre, publié tous nos cas douteux et tous nos échecs, car ceux-ci étant exceptionnels, il nous semblait plus intéressant de les signaler.

A titre comparatif, nous avons joint les résultats que nous avons obtenus dans quelques autres staphylococcies.

Nos observations sur l'otite externe et les autres affections staphylococciques nous ont permis de faire les constatations suivantes :

La thérapeutique par le bactériophage donne son maximum de succès dans les affections aiguës à staphylocoques.

Dans les affections chroniques, les résultats observés sont intéressants, mais la proportion d'échecs est beaucoup plus grande. Souvent même le bactériophage semble être sans influence sur l'évolution de la maladie.

Si nous prenons comme type de staphylococcie aiguë,

la furonculose de l'oreille ou du nez, nous voyons que dans l'un ou l'autre cas nous enregistrons une forte majorité de succès et très peu d'échecs. En effet, pour l'otite externe circonscrite, nous constatons trente et un succès, quatre cas douteux et deux échecs. Dans la furonculose du nez nous avons obtenu trois succès et un échec.

Si maintenant nous prenons comme type de staphylococcie chronique la folliculite nasale et le sycosis, nous voyons que les échecs l'emportent sur les succès. En effet, dans la folliculite nasale, nous avons enregistré trois échecs contre deux succès et dans le sycosis quatre échecs contre trois succès.

Nous ne parlons pas des cas de phlegmons de l'amygdale et d'otite moyenne, car notre expérience a porté sur trop peu de cas. Il est rare, en effet, que le germe infectieux en cause ne soit que du staphylocoque.

Si le bactériophage nous a donné dans le traitement des affections aiguës à staphylocoques de l'oreille et du nez de rapides succès, il n'en est plus de même dans les affections chroniques. Nous devons même ajouter que les succès thérapeutiques constatés dans la folliculite nasale ou le sycosis ne furent obtenus qu'après un temps assez prolongé de pansements locaux (dix jours à un mois). Si ces résultats semblent moins encourageants, ils n'en restent pas moins intéressants, car l'on sait avec quelle ténacité ces affections persistent. Les microbes ont acquis une résistance assez marquée et ce n'est que difficilement que l'on peut espérer avoir quelque action sur eux. On sait, en effet, que le bactériophage agit sur les cultures de microbes jeunes. La lyse des vieilles cultures ou de celles des affections chroniques se fait mal *in vitro*. Cette expérience de la lyse est, en quelque sorte, dans les staphylococcies chroniques un élément de pronostic. Elle permet de prévoir si le bactériophage aura raison de l'infection ou s'il sera sans influence sur elle. Si la lyse ne se fait que très lentement, le traitement par le bactériophage peut quand même être tenté. Il pourra peut-être donner quelques résultats, mais nous avons vu que le traitement général ne doit sous aucun prétexte être poursuivi au-delà de quatre injections. Il faudra se contenter de continuer le traitement par des pansements locaux.

Voyons maintenant quels sont les avantages et les inconvénients du traitement par le bactériophage.

1^o Avantages. — Le premier avantage de ce mode de traitement est la *rapidité de son action*. La guérison d'une otite externe doit être obtenue en quatre jours au plus. Passé ce délai, nous avons considéré que le traitement par le bactériophage était sans effets intéressants. En général, quelques heures après le début du traitement, les malades souffrent moins, les élancements diminuent considérablement. Vingt-quatre heures après, on voit que les furoncles se sont en partie affaïsés et dans les deux ou trois jours qui suivent ils se sont complètement flétris. La plupart du temps les furoncles avortent sans qu'il se forme de pus. Lorsque le pus est déjà formé, il se résorbe et les furoncles disparaissent. Dans les autres cas, lorsque le furoncle est « mûr », le bourbillon s'élimine très facilement. Cette rapidité d'évolution est pour nous l'avantage capital de cette méthode. Mais nous rappelons que les plus beaux succès obtenus sont ceux où les pansements locaux furent minutieusement faits et où le bactériophage fut *mis le plus en contact possible avec la lésion*. Le traitement local est indispensable et ce pansement doit être fait, non pas comme un simple pansement humide, mais de telle sorte que le bactériophage pénètre bien à l'intérieur des lésions. L'idéal serait peut-être, soit l'ouverture du foyer, soit l'injection directe du bactériophage dans le furoncle. Mais nous avons dit pourquoi nous n'avons pas employé d'une manière courante ces deux méthodes.

Le deuxième avantage du traitement par le bactériophage est l'absence de *choc*. Au cours des traitements que nous avons entrepris, nous n'avons jamais enregistré de réactions générales, à l'exception d'une fois dans un cas de sycosis. D'autre part, à notre connaissance, tous ceux qui ont employé du bactériophage préparé suivant la technique que nous avons indiquée, n'ont également jamais observé de réactions générales. Cependant, certains auteurs, Gratia, en particulier, ont signalé des réactions générales. A quoi étaient-elles dues ? Il est bien difficile de le savoir. Mais, nous pensons que la technique de préparation doit

être probablement imputée dans la détermination de ces chocs. Jusqu'à présent, nous considérons que pratiquement, on n'observe pas de choc après une injection de bactériophage préparé d'une manière impeccable.

La rapidité de la guérison et l'absence de choc confèrent au traitement par le bactériophage un gros avantage sur les traitements par vaccinothérapie. On admet, en effet, que pour que celle-ci agisse, il faut ou bien qu'elle détermine un choc protéique, ou bien qu'elle détermine dans l'organisme la formation d'anticorps. Or, le développement d'anticorps dans l'organisme n'apparaît pas avant cinq jours après la première injection. On voit donc le double avantage que possède le bactériophage sur la vaccinothérapie.

Une objection peut être faite. Le bactériophage antistaphylococcique détermine-t-il une immunité durable ? Le bactériophage empêche-t-il les récidives, comme peut le prétendre la vaccinothérapie par la formation d'anticorps durables ? Il est difficile de répondre à cette question. Nos essais thérapeutiques sont trop récents pour que l'on puisse avoir sur ce sujet une opinion définitive. Nos premiers traitements datent de huit mois, et jusqu'à maintenant, les malades que nous avons traités avec succès ne sont pas, pour la plupart, revenus nous voir. Nous en avons revu quelques-uns cependant, et ils n'avaient pas eu de récidive. Mais nous avons observé des rechutes dans les affections chroniques dans la folliculite nasale ou le sycosis et dans deux cas d'otites externes. Dans ces deux derniers cas, l'épreuve de la lyse fut pratiquée et elle montra qu'elle se faisait mal.

Nous pouvons ajouter que rien ne s'oppose à compléter le traitement par le bactériophage par un traitement vaccinothérapique dans le but d'obtenir une immunité plus définitive.

Comme autres avantages du traitement par le bactériophage, nous dirons qu'il est *simple* et qu'il n'y a pas *de contre-indication à son emploi*. Cependant, on a signalé que l'absorption de quinine contrariait son action. Nous avons rapporté un cas où la malade prenait des comprimés de quinquina et où le bactériophage semblait avoir peu d'action efficace.

Enfin, en cas d'échec, on peut avoir recours à un autre mode de traitement sans avoir causé pour cela une perte importante de temps au malade.

2^o **Inconvénients.** — Pratiquement, les inconvénients se réduisent à peu de chose, à une réaction locale que nous avons observée dans 30 % des cas environ.

Nous avons vu que si le bactériophage était préparé avec soin, il ne donnait pas lieu à des réactions générales. Mais il donne lieu parfois à des *réaction locales* qui peuvent être assez douloureuses.

Souvent, on constate, au bout de dix heures environ, au niveau de l'injection sous-cutanée, la formation d'une plaque érythémateuse, légèrement surélevée et douloureuse à la pression. Ces plaques ne dépassent jamais la dimension d'une petite paume de main. Elles disparaissent en général au bout de vingt-quatre heures. Cependant, nous avons observé quatre cas où les malades se sont plaints pendant vingt-quatre et même trente-six heures d'une certaine impotence du membre où avait été pratiquée l'injection. A quoi sont dues ces réactions ? Elles ne sont certainement pas le fait de l'eau peptonée. A titre expérimental nous en avons injecté chez des sujets et nous n'avons jamais enregistré la moindre réaction locale. Sont-elles le fait du principe lytique ? Peut-être. Cependant, nous pouvons objecter que lorsque l'on injecte du bactériophage anti-colibacillaire, on n'observe pas ces réactions. Enfin, il se pourrait que ces réactions soient dues aux produits de lyse des staphylocoques.

Quoi qu'il en soit, ces réactions sont dans la majorité des cas très minimales et sans importance.

CONCLUSIONS

Les conclusions que nous rapportons ne concernent ici que l'utilisation du bactériophage en oto-rhino-laryngologie. Elles ne peuvent pas être formelles.

D'une part, la question du bactériophage et celle de son application générale pour la thérapeutique sont encore trop récentes. La méthode semble intéressante. Beaucoup d'avenir lui est peut-être réservé, si l'on arrive à augmenter le degré de virulence, de polyvalence du bactériophage et son extension aux autres germes infectieux.

D'autre part, la méthode est dans une période de tâtonnements et d'essais pour ce qui concerne ses applications en oto-rhino-laryngologie.

Voici, néanmoins, les conclusions que nous pouvons formuler :

1^o Le bactériophage ne peut être utilisé actuellement en oto-rhinologie que pour les affections à *staphylocoques purs*, non associés à d'autres germes.

2^o Parmi celles-ci, il y a lieu de distinguer celles où l'épreuve de la lyse *in vitro* par le bactériophage s'effectue et celles où elle ne s'effectue pas. Une lyse positive laisse prévoir un résultat favorable.

3^o Dans les otites moyennes, le bactériophage ne semble pas devoir être d'un emploi utile, car les otites moyennes à staphylocoques purs sont rares. Nous n'en avons observé que deux cas et nous pouvons dire que dans le cas où la lyse se faisait, nous avons obtenu un succès thérapeutique très rapide, alors que dans l'autre cas où la lyse se faisait mal, nous avons enregistré un échec.

4^o Dans les otites externes furonculeuses, l'emploi du bactériophage est justifié, puisque dans les 5/6^e des cas nous avons obtenu des résultats très favorables avec guérison très rapide variant entre deux et quatre jours.

5^o Dans les otites externes furonculeuses, l'épreuve de la lyse, qui expliquerait peut-être les succès, ne peut mal-

heureusement pas être faite en temps opportun, en raison de l'évolution assez rapide de l'infection. D'autre part, le prélèvement de pus au niveau du furoncle, soit par incision, soit par ponction, ne laisserait pas au bactériophage le seul mérite de la guérison.

6° Dans les affections rhinologiques, il y a lieu de distinguer les cas de furonculose franche, où les résultats sont favorables, des cas à évolution torpide comme la folliculite narinaire et le sycosis où les échecs sont plus fréquents que les succès. Dans un cas de rhinite compliquée d'ethmoïdite muco-purulente à staphylocoques, nous n'avons enregistré qu'un échec.

7° D'une façon générale, le bactériophage *agit mieux dans les affections aiguës* que dans les affections chroniques.

8° Lorsque le spécialiste entreprend le traitement des infections oto-rhinologiques à staphylocoques par le bactériophage, il nous semble indiqué qu'il doive suivre la technique suivante :

a) *Epreuve de la lyse, si possible.*

b) *Traitement local*, qui est peut-être le plus important, par application de pansements imprégnés de bactériophage mis le plus possible en contact avec les lésions.

Il convient d'employer un bactériophage préparé suivant une technique impeccable, comme celle qui est adoptée au Laboratoire de Bactériologie de la Faculté de Médecine.

c) *Traitement général* par injections sous-cutanées de bactériophage. Cependant, il convient d'apporter une réserve au traitement général. Celui-ci ne doit pas être poursuivi au delà de trois injections, pour éviter la formation chez l'individu d'un sérum antibactériophage. La dose à injecter est variable suivant l'âge du sujet. Elle est, en général, de un à deux centimètres cubes.

Vu : Le Président de Thèse,
Bezançon.

Vu : Le Doyen,
Roger.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. Lapie.

BIBLIOGRAPHIE

D'Herelle. — Le Bactériophage (Masson, éd., 1921).

Hauduroy. — Le Bactériophage de D'Herelle (Le François, éd., 1925)

1915

Twort. — *The Lancet*, 4 décembre.

1917

D'Herelle. — Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques (C. R., Acad. Sc. t. 165, p. 373).

1918

D'Herelle. — Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (bactériophagum intestinale) (C. R., Soc. Biol., p. 1160, 7 décembre).

D'Herelle. — Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysenterie bacillaire (C. R., Acad. Sc. t. 167, p. 970, 9 décembre).

1919

D'Herelle. — Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde (C. R., Acad. Sc. t. 168, p. 631, 2 mars).

D'Herelle. — Sur une épidémie de typhose aviaire (*ibidem*, t. 169, p. 817, 3 novembre).

D'Herelle. — Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire (*ibidem*, p. 932, 17 novembre).

1920

D'Herelle. — Le processus de défense contre les bacilles intestinaux et l'étiologie des maladies d'origine intestinale (C. R., Acad. Sc., t. 170, p. 72, 5 janvier).

D'Herelle. — Sur la culture du microbe bactériophage (C. R., Soc. Biol., p. 52, 24 janvier).

D'Herelle. — Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage (C. R., Soc. Biol., p. 97, 31 janvier).

Kabeshima. — Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité des maladies infectieuses intestinales, de la nature du dit « microbe filtrant bactériophage » de D'Herelle (C. R., Soc. Biol., p. 219, 28 février).

Kabeshima. — Sur le ferment d'immunité bactériolysant (C. R., Soc. Biol., p. 471, 17 avril).

Bordet et Ciuca. — Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible (C. R., Soc. Biol. Belge, p. 1293, 9 octobre).

Bordet et Ciuca. — Le bactériophage de d'Herelle, sa production et son interprétation (*ibidem*, p. 1296).

Dumas. — Sur la présence du bactériophage dans l'intestin, dans la terre et dans l'eau (C. R., Soc. Biol., 1314, 20 octobre).

Debre et Hagueneau. بعض Quelques particularités sur le phénomène de d'Herelle (C. R., Soc. Biol., p. 1348, 30 octobre).

Debre et Hagueneau. — (*Ibidem*, 1368).

1921

- D'Herelle.** — Le microbe bactériophage agent d'immunité dans la peste et le barbone (C. R., Acad. Sc., t. 172, p. 99, 3 janvier).
- Gratia.** — Influence de la réaction du milieu sur l'autolyse microbienne transmissible (C. R., Soc. Biol. Belge, p. 275, 29 janvier).
- Bordet et Cluca.** — Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible (*ibidem*, p. 276).
- Bordet et Cluca.** — Spécificité de l'autolyse microbienne transmissible (*ibidem*, p. 278).
- Bordet et Cluca.** — Autolyse microbienne et sérum antilytique (*ibidem*, p. 280).
- Eliava et Pozerski.** — Sur les caractères nouveaux présentés par le bacille de Shiga ayant résisté à l'action du bactériophage de d'Herelle (Soc. Biol., p. 708, 23 mars).
- D'Herelle et Eliava.** — Sur le sérum antibactériophage (C. R., Soc. Biol. p. 719, 23 mars).
- Bruynoghe et Maisin.** — Au sujet des microbes devenus résistants au principe bactériophage (C. R., Soc. Biol. Belge, p. 847, 30 avril).
- Gratia.** — L'autolyse transmissible du staphylocoque et l'action coagulante des cultures lysées (C. R., Soc. Biol., t. 85, p. 25).
- Eliava et Pozerski.** — De l'action destructive des sels de quinine sur le bactériophage de d'Herelle (C. R., Soc. Biol., p. 139, 25 juin).
- Appelmans.** — Le bactériophage dans l'organisme (Soc. Biol. Belge, p. 722, 8 octobre).
- Gratia et Jaumain.** — Identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Herelle (C. R., Soc. Biol. Belge, p. 880, 12 novembre).
- Bruynoghe et Maisin.** — Essai de thérapeutique au moyen du bactériophage du staphylocoque (Soc. Biol. Belge, 1120).

1922

- Beckerich et Hauduroy.** — Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde (Biol., p. 168, 21 janvier).
- Bruynoghe et Maisin.** — Au sujet de la réaction consécutive à l'injection du bactériophage (*ibidem*, 294).
- Lisbonne, Boulet et Carrère.** — Sur l'obtention du principe bactériophage au moyen d'exsudats leucocytaires *in vitro* (C. R., Soc. Biol., 340, 18 février).
- Gratia.** — La lyse transmissible du staphylocoque et ses applications thérapeutiques (*Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, février).
- Gratia et Jaumain.** — Au sujet des réactions consécutives aux injections du principe lytique staphylococcique (C. R., Soc. Biol. Belge, 25 février).
- Lisbonne et Carrère.** — Antagonisme microbien et lyse transmissible du bacille de Shiga (C. R., Soc. Biol., p. 569, 18 mars).
- Bastin.** — Le phénomène de d'Herelle (Thèse, Lille, 1922).
- Davison.** — *Am. journ. dis. child.* 23, p. 55, juin 1922).
- Da Costa Cruz.** — *Brazil Médico*, juillet, 1922.
- Courcoux Philibert et Cordey.** — *Bulletin sociol. médicale hôpitaux Paris*, 7 juillet.
- Appelmans.** — Au sujet de la valeur thérapeutique du bactériophage (*Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*).

1923

- Beckerich et Hauduroy.** — Traitement des infections urinaires à colibacilles par le bactériophage de d'Herelle (*Bulletin Médical*, n° 11).
- D'Herelle.** — Sur le principe bactériolysant non bactériophage (C. R., Soc. Biol. 1923).

Hauduroy et Arzimoles. — *Le Progrès Médical*, février 1923

Barboza. — *Brazil Médico*, 2 juillet.

Sarjito. — Thèse pour doctorat de Leyde.

Philibert. — Le principe bactériophage.

1924

Hauduroy. — Sensibilisation d'animaux à diverses infections par le bactériophage de d'Herelle (C. R., Biol.).

Da Costa Cruz. — (C. R., Soc. Biol., p. 845).

Arloing et Sempe. — (C. R., Soc. Biol., juillet 1924).

Pereira. — Thèse de Porto Allègre, décembre 1924)

Ch. Richet fils, Azerad et Delarue. — Société Médicale des Hôpitaux, 12 juin.

Smith. — *British Medical Journal*, n° 3315, juillet.

Arloing, Dufour, Bouvier et Sempe. — Soc. Médicale Hôpitaux de Lyon, mai 1924).

Gougerot et Peyre. — C. R., Soc. Biol., p. 452, t. 91.

Mouret. — Thèse Paris. Traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage de d'Herelle

Boulet. — Thèse Montpellier.

Hauduroy. — Les cultures secondaires après filtration dans le phénomène de d'Herelle (C. R. Soc. Biol., 29 novembre 1924 et 13 décembre 1924).

1925

Hauduroy. — Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde (*Presse Médicale*).

Courcoux et Hauduroy. — Hémoculture passagèrement positive dans la fièvre typhoïde.

Arloing. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*.

Violle et Mlle Roure. — *Presse Médicale*, 16 septembre 1925.

AUTRES OUVRAGES CONSULTÉS :

Les Traités d'Otologie.

Baldenweck, Jacod et Moulonguet. — La vaccinothérapie en oto-rhino-laryngologie (*Bulletins et Mémoires de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie*, Congrès de 1922).

Becker. — Vaccinothérapie dans la furonculose du conduit (*Archiv. für. Ohrenheilk.* CVII, nos 3 et n° 4).

Portmann et Jouve. — Vaccinothérapie de l'otite externe (*Revue de Laryngologie*, 15 juin 1921).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Introduction</i>	1
PREMIERE PARTIE	
Le Bactériophage	3
Le Phénomène de d'Herelle et le Bactériophage.....	5
Le mode d'action et la nature du bactériophage.....	15
Le bactériophage dans l'immunité et ses applications thérapeutiques.....	24
La préparation du bactériophage pour la thérapeutique	33
DEUXIEME PARTIE	
Le bactériophage en thérapeutique oto-rhino laryngologique	39
Le bactériophage et ses applications possibles en oto- rhino-laryngologie	44
Conduite générale du traitement par le bactériophage dans l'otite externe furonculaire.....	45
<i>Observations</i>	49
Les résultats du traitement.....	65
Conclusions	74
<i>Bibliographie</i>	73

ÉTAMPES, IMPRIMERIE MAURICE DORMANN

IMPRIMERIE

MAURICE DORMANN

16, Rue Saint-Marc, 16

ÉTAMPES